

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-179337

(43) 公開日 平成7年(1995)7月18日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/135	A C B	9454-4C		
31/40	A B W			
31/445	A E N			
31/495				
31/535				

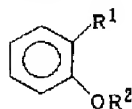
審査請求 未請求 請求項の数47 O L (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-233064	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成6年(1994)9月28日	(72) 発明者	藤本 光一 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平5-242463	(72) 発明者	田中 直樹 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平5(1993)9月29日	(72) 発明者	浅井 史敏 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルキルフェノキシアルキルアミン誘導体を有効成分とする抗血栓剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 (I)



(I)

受容体拮抗作用を有し、循環器系疾患の治療及び予防に有用である。

〔式中、R¹ : C₁ - C₁₂ アルキル基、式 -A-R³ 基 (式中、R³ : C₃ - C₇ シクロアルキル基、置換された C₃ - C₇ シクロアルキル基; A : C₃ - C₆ アルキレン基、置換されてた C₂ - C₆ アルキレン基); R² : 式 -B-NR⁴ R⁵ 基など (式中、R⁴, R⁵ : H, C₁ - C₄ アルキル基、置換された C₁ - C₄ アルキル基、結合している窒素原子と共に 3 乃至 6 員環状ヘテロシクリル基; B : C₂ - C₅ アルキレン基、式 -CH₂ CH (OR⁶) CH₂ - 基 (式中、R⁶ : H, C₁ - C₆ アルカノイル基、置換された C₂ - C₆ アルカノイル基, C₆ - C₁₀ アリールアシル基) を示す〕を有するアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とする抗血栓剤。

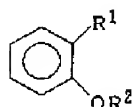
【効果】 この化合物は、強力かつ選択的なセロトニン 2

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



(I)

〔式中、 R^1 は、 $C_1 - C_{12}$ アルキル基又は式 $-A-R^3$ (式中、 R^3 は、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル基又はヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ若しくはハロゲンで置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル基を示し、 A は、 $C_2 - C_6$ アルキレン基又はヒドロキシ若しくはハロゲンで置換された $C_2 - C_5$ アルキレン基を示す。)を有する基を示し、

R^2 は、

式 $-B-NR^4 R^5$ [式中、 R^4 及び R^5 は、同一または異なって、水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基又はヒドロキシ、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ若しくは $C_6 - C_{10}$ アリールで置換された $C_1 - C_4$ アルキル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、窒素、酸素若しくは硫黄原子を含む3乃至6員環状ヘテロシクリル基を示し、 B は、 $C_2 - C_5$ アルキレン基又は式 $-CH_2 CH(OR^6) CH_2 -$ (式中、 R^6 は、水素原子、 $C_1 - C_5$ アルカノイル基、カルボキシで置換された $C_2 - C_5$ アルカノイル基又は $C_6 - C_{10}$ アリールアシル基を示す。)を有する基を示す。]を有する基又は式 $-D-R^7$ (式中、 R^7 は、窒素、酸素若しくは硫黄原子を含む5乃至6員環状飽和ヘテロシクリル基を示し、 D は、単結合又は $C_1 - C_4$ アルキレン基を示す。但し、 R^7 のヘテロシクリル基は、結合手をその環状の炭素原子上に有する。)を有する基を示す。]を有するアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とする抗血栓剤。

【請求項2】有効成分が、

R^1 が、 $C_4 - C_{10}$ アルキル基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項3】有効成分が、

R^1 が、 $C_6 - C_8$ アルキル基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項4】有効成分が、

R^1 が、式 $-A-R^3$ (式中、 R^3 は、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル基又はヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ若しくはクロロで置換された $C_5 - C_6$ シクロアルキル基を示し、 A は、 $C_2 - C_4$ アルキレン基又はヒドロキシ、フルオロ、クロロ若しくはプロモで置換された $C_2 - C_4$ アルキレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

2

【請求項5】有効成分が、

R^1 が、式 $-A-R^3$ (式中、 R^3 は、 $C_5 - C_6$ シクロアルキル基又はメトキシで置換された $C_5 - C_6$ シクロアルキル基を示し、 A は、 $C_2 - C_4$ アルキレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-フルオロエチレン基、2-クロロエチレン基又は2-プロモエチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項6】有効成分が、

R^1 が、式 $-A-R^3$ (式中、 R^3 は、 $C_5 - C_6$ シクロアルキル基又はメトキシで置換された $C_5 - C_6$ シクロアルキル基を示し、 A は、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項7】有効成分が、

R^1 が、式 $-A-R^3$ (式中、 R^3 は、 $C_5 - C_6$ シクロアルキル基又はメトキシで3位が置換された C_6 シクロアルキル基を示し、 A は、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項8】有効成分が、

R^1 が、式 $-A-R^3$ (式中、 R^3 は、 C_6 シクロアルキル基又はメトキシで3位が置換された C_6 シクロアルキル基を示し、 A は、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項9】有効成分が、

R^2 が、式 $-B-NR^4 R^5$ [式中、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ベンジル基、フェネチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-(N, N -ジメチルアミノ)エチル基又は3-(N, N -ジメチルアミノ)プロピル基を示すか、或は結合している窒素原子と共に1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-エチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル又は1-トリアゾリル基を示し、 B は、 $C_2 - C_5$ アルキレン基又は式 $-CH_2 CH(OR^6) CH_2 -$ (式中、 R^6 は、水素原子、 $C_1 - C_5$ アルカノイル基、カルボキシで置換された $C_2 - C_5$ アルカノイル基又は $C_6 - C_{10}$ アリールアシル基を示す。)を有する基を示す。]を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項10】有効成分が、

3

R^2 が、式 $-B-NR^4R^5$ [式中、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基又はヒドロキシエチル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル又は1-イミダゾリル基を示し、 B は、 C_2-C_6 アルキレン基又は式 $-CH_2CH(OR^6)CH_2-$ (式中、 R^6 は、水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基、カルボキシで置換された C_2-C_6 アルカノイル基又は C_6-C_{10} アリールアシル基を示す。) を有する基を示す。] を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項11】有効成分が、

R^2 が、式 $-B-NR^4R^5$ [式中、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、 C_1-C_4 アルキル基、ベンジル基、フエネチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-(N,N -ジメチルアミノ)エチル基又は3-(N,N -ジメチルアミノ)プロピル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-エチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル又は1-トリアゾリル基を示し、 B は、 C_2-C_4 アルキレン基又は式 $-CH_2CH(OR^6)CH_2-$ (式中、 R^6 は、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、スクシニル基又はグルタロイル基を示す。) を有する基を示す。] を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項12】有効成分が、

R^2 が、式 $-B-NR^4R^5$ [式中、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基又はヒドロキシエチル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル又は1-イミダゾリル基を示し、 B は、エチレン基、トリメチレン基又は式 $-CH_2CH(OR^6)CH_2-$ (式中、 R^6 は、水素原子、アセチル基又はスクシニル基を示す。) を有する基を示す。] を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項13】有効成分が、

R^2 が、式 $-D-R^7$ (式中、 R^7 は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基が C_1-C_4 アルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、アセト

4

キシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、 N -メチルカルバモイルオキシ基、 N -エチルカルバモイルオキシ基、 N,N -ジメチルカルバモイルオキシ基又は N,N -ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基が C_1-C_4 アルキル基であり、 D は、単結合又は C_1-C_4 アルキレン基を示す。) を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項14】有効成分が、

R^2 が、式 $-D-R^7$ (式中、 R^7 は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がメチル基、エチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、 N -メチルカルバモイルオキシ基、 N -エチルカルバモイルオキシ基、 N,N -ジメチルカルバモイルオキシ基又は N,N -ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基がメチル基又はエチル基であり、 D は、単結合又は C_1-C_4 アルキレン基を示す。) を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項15】有効成分が、

R^2 が、式 $-D-R^7$ (式中、 R^7 は、ピロリジニル、1-メチルピロリジニル、ヒドロキシ-1-メチルピロリジニル、ピペリジニル、1-メチルピペリジニル、モルホリニル、4-メチルモルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、 D は、単結合又は C_1-C_4 アルキレン基を示す。) を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項16】有効成分が、

R^2 が、式 $-D-R^7$ (式中、 R^7 は、2-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、2-モルホリニル、4-メチル-2-モルホリニル又は2-チオモルホリニル基を示し、 D は、単結合又は C_1-C_4 アルキレン基を示す。) を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項17】有効成分が、

R^2 が、式 $-D-R^7$ (式中、 R^7 は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基が C_1-C_4 アルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、 N -メチルカルバモイルオキシ基、 N -エチルカルバモイルオキシ基、

5

N, N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN, N-ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基がC₁ - C₄ アルキル基であり、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキル-フェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項18】有効成分が、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がメチル基、エチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN, N-ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基がメチル基又はエチル基であり、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキル-フェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項19】有効成分が、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、1-メチルピロリジニル、ヒドロキシ-1-メチルピロリジニル、ピペリジニル、1-メチルピペリジニル、モルホリニル、4-メチルモルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキル-フェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項20】有効成分が、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、2-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、2-モルホリニル、4-メチル-2-モルホリニル又は2-チオモルホリニル基を示し、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキル-フェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項21】有効成分が、

R¹ が、C₄ - C₁₀ アルキル基であり、
R² が、式 -B-NR⁴ R⁵ [式中、R⁴ 及びR⁵ は、同一又は異なって、水素原子、C₁ - C₄ アルキル基、ベンジル基、フエネチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル基又は3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-エチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル又は1-トリアゾリル基を示し、Bは、C₂ - C₅ アルキレン基又は式 -CH₂ CH(OR⁶)CH₂ - (式中、R⁶ は、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、スクシニル基又はグルタロイル基を示す。)を有する基を示す。]を有する基であるアルキル-フェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

6

ル、4-フェニル-1-ピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル又は1-トリアゾリル基を示し、Bは、C₂ - C₅ アルキレン基又は式 -CH₂ CH(OR⁶)CH₂ - (式中、R⁶ は、水素原子、C₁ - C₅ アルカノイル基、カルボキシで置換されたC₂ - C₅ アルカノイル基又はC₆ - C₁₀ アリールアシル基を示す。)を有する基を示す。]を有する基であるアルキル-フェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

10 【請求項22】有効成分が、

R¹ が、C₄ - C₁₀ アルキル基であり、
R² が、式 -B-NR⁴ R⁵ [式中、R⁴ 及びR⁵ は、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基又はヒドロキシエチル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル又は1-イミダゾリル基を示し、Bは、C₂ - C₅ アルキレン基又は式 -CH₂ CH(OR⁶)CH₂ - (式中、R⁶ は、水素原子、C₁ - C₅ アルカノイル基、カルボキシで置換されたC₂ - C₅ アルカノイル基又はC₆ - C₁₀ アリールアシル基を示す。)を有する基を示す。]を有する基であるアルキル-フェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

20 【請求項23】有効成分が、

R¹ が、C₅ - C₈ アルキル基であり、
R² が、式 -B-NR⁴ R⁵ [式中、R⁴ 及びR⁵ は、同一又は異なって、水素原子、C₁ - C₄ アルキル基、ベンジル基、フエネチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル基又は3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-エチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル又は1-トリアゾリル基を示し、Bは、C₂ - C₄ アルキレン基又は式 -CH₂ CH(OR⁶)CH₂ - (式中、R⁶ は、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、スクシニル基又はグルタロイル基を示す。)を有する基を示す。]を有する基であるアルキル-フェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

40 【請求項24】有効成分が、

R¹ が、C₅ - C₈ アルキル基であり、
R² が、式 -B-NR⁴ R⁵ [式中、R⁴ 及びR⁵ は、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基又はヒドロキシエチル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-

ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル又は1-イミダゾリル基を示し、Bは、エチレン基、トリメチレン基又は式 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^6)\text{CH}_2-$ （式中、 R^6 は、水素原子、アセチル基又はスクシニル基を示す。）を有する基を示す。）を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項25】有効成分が、

R^1 が、式 $-\text{A}-\text{R}^3$ （式中、 R^3 は、 C_3-C_7 シクロアルキル基又はヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ若しくはクロロで置換された C_5-C_6 シクロアルキル基を示し、Aは、 C_2-C_4 アルキレン基又はヒドロキシ、フルオロ、クロロ若しくはプロモで置換された C_2-C_4 アルキレン基を示す。）を有する基であり、
 R^2 が、式 $-\text{B}-\text{NR}^4\text{R}^5$ [式中、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、 C_1-C_4 アルキル基、ベンジル基、フエネチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル基又は3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-エチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル又は1-トリアゾリル基を示し、Bは、 C_2-C_5 アルキレン基又は式 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^6)\text{CH}_2-$ （式中、 R^6 は、水素原子、 C_1-C_5 アルカノイル基、カルボキシで置換された C_2-C_5 アルカノイル基又は C_6-C_{10} アリールアシル基を示す。）を有する基を示す。）を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項26】有効成分が、

R^1 が、式 $-\text{A}-\text{R}^3$ （式中、 R^3 は、 C_5-C_6 シクロアルキル基又はメトキシで置換された C_5-C_6 シクロアルキル基を示し、Aは、 C_2-C_4 アルキレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-フルオロエチレン基、2-クロロエチレン基又は2-プロモエチレン基を示す。）を有する基であり、
 R^2 が、式 $-\text{B}-\text{NR}^4\text{R}^5$ [式中、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基又はヒドロキシエチル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル又は1-イミダゾリル基を示し、Bは、 C_2-C_5 アルキレン基又は式 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^6)\text{CH}_2-$ （式中、 R^6 は、水素原子、 C_1

C_6 アルカノイル基、カルボキシで置換された C_2-C_5 アルカノイル基又は C_6-C_{10} アリールアシル基を示す。）を有する基を示す。）を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項27】有効成分が、

R^1 が、式 $-\text{A}-\text{R}^3$ （式中、 R^3 は、 C_5-C_6 シクロアルキル基又はメトキシで置換された C_5-C_6 シクロアルキル基を示し、Aは、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。）を有する基であり、
 R^2 が、式 $-\text{B}-\text{NR}^4\text{R}^5$ [式中、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、 C_1-C_4 アルキル基、ベンジル基、フエネチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル基又は3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-エチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル又は1-トリアゾリル基を示し、Bは、 C_2-C_4 アルキレン基又は式 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^6)\text{CH}_2-$ （式中、 R^6 は、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、スクシニル基又はグルタロイル基を示す。）を有する基を示す。）を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項28】有効成分が、

R^1 が、式 $-\text{A}-\text{R}^3$ （式中、 R^3 は、 C_5-C_6 シクロアルキル基又はメトキシで3位が置換された C_6 シクロアルキル基を示し、Aは、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。）を有する基であり、
 R^2 が、式 $-\text{B}-\text{NR}^4\text{R}^5$ [式中、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基又はヒドロキシエチル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル又は1-イミダゾリル基を示し、Bは、エチレン基、トリメチレン基又は式 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^6)\text{CH}_2-$ （式中、 R^6 は、水素原子、アセチル基又はスクシニル基を示す。）を有する基を示す。）を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項29】有効成分が、

R^1 が、式 $-\text{A}-\text{R}^3$ （式中、 R^3 は、 C_6 シクロアルキル基又はメトキシで3位が置換された C_6 シクロアルキル基を示し、Aは、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。）を有する基であり、
 R^2 が、式 $-\text{B}-\text{NR}^4\text{R}^5$ [式中、 R^4 及び R^5

は、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基又はヒドロキシエチル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル又は1-イミダゾリル基を示し、Bは、エチレン基、トリメチレン基又は式-CH₂C(OR⁶)CH₂- (式中、R⁶ は、水素原子、アセチル基又はスクシニル基を示す。)を有する基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項30】有効成分が、

R¹ が、C₄-C₁₀アルキル基であり、
R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がC₁-C₄アルキル基、ヒドロキシ基、C₁-C₄アルコキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N、N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN、N-ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基がC₁-C₄アルキル基であり、Dは、単結合又はC₁-C₄アルキレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項31】有効成分が、

R¹ が、C₄-C₁₀アルキル基であり、
R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がメチル基、エチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N、N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN、N-ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基がメチル基又はエチル基であり、Dは、単結合又はC₁-C₄アルキレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項32】有効成分が、

R¹ が、C₄-C₁₀アルキル基であり、
R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、1-メチルピロリジニル、ヒドロキシ-1-メチルピロリジニル、ピペリジニル、1-メチルピペリジニル、モルホリニル、4-メチルモルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、Dは、単結合又はC₁-C₄アルキレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩

である請求項1の抗血栓剤。

【請求項33】有効成分が、

R¹ が、C₄-C₁₀アルキル基であり、
R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、2-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、2-モルホリニル、4-メチル-2-モルホリニル又は2-チオモルホリニル基を示し、Dは、単結合又はC₁-C₄アルキレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項34】有効成分が、

R¹ が、C₅-C₈アルキル基であり、
R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がC₁-C₄アルキル基、ヒドロキシ基、C₁-C₄アルコキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N、N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN、N-ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基がC₁-C₄アルキル基であり、Dが、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項35】有効成分が、

R¹ が、C₅-C₈アルキル基であり、
R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がメチル基、エチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N、N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN、N-ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基がメチル基又はエチル基であり、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項36】有効成分が、

R¹ が、C₅-C₈アルキル基であり、
R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、1-メチルピロリジニル、ヒドロキシ-1-メチルピロリジニル、ピペリジニル、1-メチルピペリジニル、モルホリニル、4-メチルモルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェ

エノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項37】有効成分が、

R¹ が、C₅ - C₈ アルキル基であり、
R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、2-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、2-モルホリニル、4-メチル-2-モルホリニル又は2-チオモルホリニル基を示し、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項38】有効成分が、

R¹ が、式 -A-R³ (式中、R³ は、C₃ - C₇ シクロアルキル基又はヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ若しくはクロロで置換されたC₅ - C₆ シクロアルキル基を示し、Aは、C₂ - C₄ アルキレン基又はヒドロキシ、フルオロ、クロロ若しくはプロモで置換されたC₂ - C₄ アルキレン基を示す。)を有する基であり、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がC₁ - C₄ アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - C₄ アルコキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN, N-ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基がC₁ - C₄ アルキル基であり、Dは、単結合又はC₁ - C₄ アルキレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項39】有効成分が、

R¹ が、式 -A-R³ (式中、R³ は、C₃ - C₇ シクロアルキル基又はヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ若しくはクロロで置換されたC₅ - C₆ シクロアルキル基を示し、Aは、C₂ - C₄ アルキレン基又はヒドロキシ、フルオロ、クロロ若しくはプロモで置換されたC₂ - C₄ アルキレン基を示す。)を有する基であり、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がメチル基、エチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN, N-ジ

エチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基がメチル基又はエチル基であり、Dは、単結合又はC₁ - C₄ アルキレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項40】有効成分が、

R¹ が、式 -A-R³ (式中、R³ は、C₅ - C₆ シクロアルキル基又はメトキシで置換されたC₅ - C₆ シクロアルキル基を示し、Aは、C₂ - C₄ アルキレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-フルオロエチレン基、2-クロロエチレン基又は2-プロモエチレン基を示す。)を有する基であり、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、1-メチルピロリジニル、ヒドロキシ-1-メチルピロリジニル、ピペリジニル、1-メチルピペリジニル、モルホリニル、4-メチルモルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、Dは、単結合又はC₁ - C₄ アルキレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項41】有効成分が、

R¹ が、式 -A-R³ (式中、R³ は、C₅ - C₆ シクロアルキル基又はメトキシで置換されたC₅ - C₆ シクロアルキル基を示し、Aは、C₂ - C₄ アルキレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-フルオロエチレン基、2-クロロエチレン基又は2-プロモエチレン基を示す。)を有する基であり、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、2-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、2-モルホリニル、4-メチル-2-モルホリニル又は2-チオモルホリニル基を示し、Dは、単結合又はC₁ - C₄ アルキレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項42】有効成分が、

R¹ が、式 -A-R³ (式中、R³ は、C₅ - C₆ シクロアルキル基又はメトキシで置換されたC₅ - C₆ シクロアルキル基を示し、Aは、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。)を有する基であり、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がC₁ - C₄ アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - C₄ アルコキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN, N-ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換

基がC₁ - C₄ アルキル基であり、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項43】有効成分が、

R¹ が、式 -A-R³ (式中、R³ は、C₅ - C₆ シクロアルキル基又はメトキシで置換されたC₅ - C₆ シクロアルキル基を示し、Aは、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。)を有する基であり、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、10 ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がメチル基、エチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN, N-ジエチルカルバモイルオキシ基を示し、窒素原子上の置換基がメチル基又はエチル基であり、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項44】有効成分が、

R¹ が、式 -A-R³ (式中、R³ は、C₅ - C₆ シクロアルキル基又はメトキシで3位が置換されたC₆ シクロアルキル基を示し、Aは、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。)を有する基であり、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、1-メチルピロリジニル、ヒドロキシ-1-メチルピロリジニル、11 ピペリジニル、1-メチルピペリジニル、モルホリニル、4-メチルモルホリニル又はチオモルホリニルを示し、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項45】有効成分が、

R¹ が、式 -A-R³ (式中、R³ は、C₅ - C₆ シクロアルキル基又はメトキシで3位が置換されたC₆ シクロアルキル基を示し、Aは、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。)を有する基であり、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、2-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、2-モルホリニル、4-メチル-2-モルホリニル又は2-チオモルホリニル基を示し、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項46】有効成分が、

R¹ が、式 -A-R³ (式中、R³ は、C₆ シクロアルキル基又はメトキシで3位が置換されたC₆ シクロアルキル基を示し、Aは、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。)を有する基であり、

R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、2-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、2-モルホリニル、4-メチル-2-モルホリニル又は2-チオモルホリニル基を示し、Dは、単結合、エチレン基又はトリメチレン基を示す。)を有する基であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【請求項47】有効成分が、

N, N-ジメチル-3-[2-(4-メチルベンチル)フェノキシ]プロピルアミン又はその薬理上許容される塩、

2-[2-[2-(2-シクロペンチルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン又はその薬理上許容される塩、

3-[2-(2-シクロペンチルエチル)フェノキシメチル]-1-メチルピペリジン又はその薬理上許容される塩、

3-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]-1-(N, N-ジメチルアミノ)-2-プロパノール又はその薬理上許容される塩、

2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン又はその薬理上許容される塩、

3-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]-1-メチルピペリジン又はその薬理上許容される塩、

2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]-4-メチルモルホリン又はその薬理上許容される塩、

2-[2-[2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン又はその薬理上許容される塩、

3-[2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]-1-(N, N-ジメチルアミノ)-2-プロパノール又はその薬理上許容される塩、

2-[2-[2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン又はその薬理上許容される塩或は

3-[2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]-1-メチルピペリジン又はその薬理上許容される塩である請求項1の抗血栓剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

50 【発明の目的】

【0002】

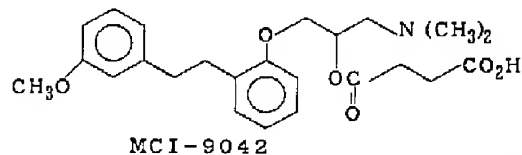
【産業上の利用分野】本発明は、すぐれたセロトニン2受容体拮抗作用を有するアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とする抗血栓剤に関する。

【0003】

【従来の技術】セロトニンは、古典的にはオータコイドに分類され、神経伝達物質としても知られており、生体内において種々の受容体を介して多彩な生理作用を示す。このセロトニンの受容体には、種々のサブタイプが存在することが知られているが、循環系においては、血管内皮細胞や血小板にセロトニン2受容体に分類される受容体が分布し、血管の収縮や血小板の凝集に深く関わっており（例えば、エス・ジェイ・ペロウトカ等、フェデレーション・プロシーディング、42巻、第213頁（1983年）：S. J. Peroutka et. al., Fed. Proc., 42, 213 (1983)）、その拮抗薬は、血管の収縮の防止や血小板の凝集阻止に役立つ。現在セロトニン2受容体拮抗薬として、ケタンセリンが知られているが（例えば、ジェイ・アイ・エス・ロバートソン、カレント・オピニオン・イン・カルディオロジー、3巻、第702頁（1988年）：J. I. S. Robertson, Curr. Opinion Cardiol., 3, 702 (1988)）、この薬剤はアドレナリン α_1 拮抗薬として開発されたもので、強い降圧作用を有するという欠点を有する。また、最近セロトニン2受容体拮抗作用を有する血小板の凝集阻止剤として、MCI-9042等が報告されているが（例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第35巻、第189頁、（1992年）：J. Med. Chem., 35, 189 (1992)）、これらは、アドレナリン α_1 拮抗作用は示さないが、セロトニン2受容体拮抗作用も十分でない。そこで、臨床上的効果を得るためには、強力かつ選択的なセロトニン2受容体拮抗作用を有する薬剤の開発が望まれていた。

【0004】

【化2】

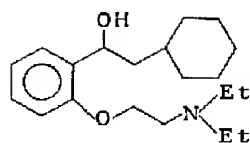


【0005】また、フェノキシアルキルアミン誘導体は、例えば、以下の化合物A、B等が抗ヒスタミン作用を有することが知られている【特公昭52-14号公報、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第20巻、第1317頁（1977年）：J. Med. Chem., 20, 1317 (1977)等】。

【0006】

【化3】

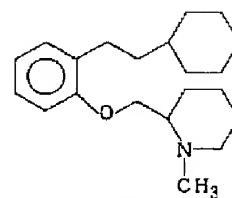
(9)



化合物A

特開平7-179337

16



化合物B

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、長年に亘り、一連のフェノキシアルキルアミン誘導体を合成し、これらの薬理作用を検討してきた。その結果、MCI-9042と構造をかなり異にするアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体がアドレナリン α_1 拮抗作用を示さず、かつ強力なセロトニン2受容体拮抗作用を有し、血小板の凝集を阻害し、循環器系疾患の治療及び予防剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

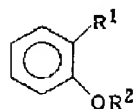
【発明の構成】

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明の有効成分であるアルキルフェノキシアルキルアミン誘導体は、一般式、

【0010】

【化4】



(I)

【0011】を有する。

【0012】上記式中、 R^1 は、 $C_1 - C_{12}$ アルキル基又は式 $-A-R^3$ （式中、 R^3 は、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル基又はヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ若しくはハロゲンで置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル基を示し、Aは、 $C_2 - C_6$ アルキレン基又はヒドロキシ若しくはハロゲンで置換された $C_2 - C_6$ アルキレン基を示す。）を有する基を示し、 R^2 は、式 $-B-NR^4R^5$ 【式中、 R^4 及び R^5 は、同一または異なつて、水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基又はヒドロキシ、 $\text{ジ}-C_1 - C_4$ アルキルアミノ若しくは $C_6 - C_{10}$ アリールで置換された $C_1 - C_4$ アルキル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、窒素、酸素若しくは硫黄原子を含む3乃至6員環状ヘテロシクリル基を示し、Bは、 $C_2 - C_5$ アルキレン基又は式 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^6)\text{CH}_2-$ （式中、 R^6 は、水素原子、 $C_1 - C_5$ アルカノイル基、カルボキシで置換された $C_2 - C_5$ アルカノイル基又は $C_6 - C_{10}$ アリールアシル基を示す。）を有する基を示す。】を有する基又は式 $-D-R^7$ （式中、 R^7 は、窒素、酸素若しくは硫黄原子を含

む5乃至6員環状飽和ヘテロシクリル基を示し、Dは、単結合又は $C_1 - C_4$ アルキレン基を示す。但し、 R^7 のヘテロシクリル基は、結合手をその環状の炭素原子上に有する。)を有する基を示す。

【0013】 R^1 の $C_1 - C_{12}$ アルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、2-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、3-エチルペンチル、オクチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、3-プロピルペンチル、ノニル、3-メチルオクチル、3-エチルヘキシル、3-プロピルヘキシル、デシル、ウンデシル又はドデシル基であり得、好適には、 $C_4 - C_{10}$ アルキル基であり、更に好適には、 $C_5 - C_8$ アルキル基であり、更に好適には、3-メチルブチル、ヘキシル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、ヘプチル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、3-エチルペンチル、オクチル、3-エチルヘキシル又は4-エチルヘキシル基であり、特に好適には、4-メチルペンチル基である。

【0014】 R^3 の $C_3 - C_7$ シクロアルキル基は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル基であり得、好適には、シクロペンチル又はシクロヘキシル基である。

【0015】 R^3 に含まれる $C_1 - C_4$ アルコキシ基は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ又はt-ブトキシ基であり得、好適には、メトキシ又はエトキシ基であり、特に好適には、メトキシ基である。

【0016】 R^8 又はA等に含まれるハロゲン原子は、例えば、弗素、塩素、臭素、沃素原子であり得、好適には、弗素又は塩素原子である。

【0017】 R^3 のヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ若しくはハロゲンで置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル基は、例えば、2-ヒドロキシシクロプロピル、2-フルオロシクロプロピル、3-ヒドロキシシクロブチル、3-フルオロシクロブチル、3-クロロシクロブチル、3-メトキシシクロブチル、3-ヒドロキシシクロペンチル、3-フルオロシクロペンチル、3-クロロシクロペンチル、3-メトキシシクロペンチル、3-エトキシシクロペンチル、3-若しくは4-ヒドロキシシクロヘキシル、3-若しくは4-フルオロシクロヘキシ

ル、3-若しくは4-クロロシクロヘキシル、3-若しくは4-メトキシシクロヘキシル、3-若しくは4-エトキシシクロヘキシル、3-若しくは4-プロポキシシクロヘキシル、3-若しくは4-ブトキシシクロヘキシル、3-ヒドロキシシクロヘプチル、3-フルオロシクロヘプチル又は3-メトキシシクロヘプチル基であり得、好適には、3-ヒドロキシシクロペンチル、3-フルオロシクロペンチル、3-メトキシシクロペンチル、3-若しくは4-ヒドロキシシクロヘキシル、3-若しくは4-フルオロシクロヘキシル、3-若しくは4-クロロシクロヘキシル、3-若しくは4-メトキシシクロヘキシル又は3-若しくは4-エトキシシクロヘキシル基であり、特に好適には、3-メトキシシクロペンチル又は3-若しくは4-メトキシシクロヘキシル基である。

【0018】Aの $C_2 - C_6$ アルキレン基は、例えば、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン基であり得、好適には、 $C_2 - C_4$ アルキレン基であり、特に好適には、エチレン基である。

【0019】Aのヒドロキシ又はハロゲンで置換された $C_2 - C_6$ アルキレン基は、例えば、2-ヒドロキシエチレン、2-フルオロエチレン、2-クロロエチレン、2-プロモエチレン、2-ヨードエチレン、3-ヒドロキシトリメチレン、3-クロロトリメチレン、4-ヒドロキシテトラメチレン、4-クロロテトラメチレン、5-ヒドロキシペンタメチレン、5-クロロペンタメチレン、6-ヒドロキシヘキサメチレン又は6-クロロヘキサメチレン基であり得、好適には、2-ヒドロキシエチレン、2-フルオロエチレン、2-クロロエチレン、2-プロモエチレン、2-ヨードエチレン、3-ヒドロキシトリメチレン、3-クロロトリメチレン、4-ヒドロキシテトラメチレン又は4-クロロテトラメチレン基であり、更に好適には、2-ヒドロキシエチレン、2-フルオロエチレン、2-クロロエチレン又は2-プロモエチレン基であり、特に好適には、2-クロロエチレン基である。

【0020】 R^4 、 R^5 等の又は R^4 、 R^5 等に含まれる $C_1 - C_4$ アルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル又はt-ブチル基であり得、好適には、メチル又はエチル基であり、特に好適には、メチル基である。

【0021】 R^4 及び R^5 に含まれる $C_6 - C_{10}$ アリール基又は R^6 の $C_6 - C_{10}$ アリールアシル基のアリール部分は、フェニル又はナフチル基であり得、好適にはフェニル基である。また、環上には、置換基を有してもよく、それらは、前述の $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基であり得、好適には、メチル基、メトキシ基、弗素原子又は塩素原子である。

【0022】 R^4 及び R^5 のヒドロキシ、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ若しくは $C_6 - C_{10}$ アリールで置換された $C_1 - C_4$ アルキル基は、例えば、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N, N-ジエチルアミノ)エチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル又は2-ナフチルメチル基であり得、好適には、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチルベンジル又はフェネチル基であり、更に好適には、2-ヒドロキシエチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル又はベンジル基である。

【0023】 R^4 及び R^5 が結合している窒素原子と共に形成する、窒素、酸素若しくは硫黄原子を含む3乃至6員環状ヘテロシクリル基は、例えば、1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、1-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-トリアジニル又は1-テトラゾリジニル基であり得、好適には、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、1-イミダゾリジニル又は1-ピラゾリジニル基であり、更に好適には、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-モルホリニル又は1-イミダゾリジニル基である。また、ヘテロ環上の炭素原子またはピペラジニル基の4位には、置換基を有してもよく、それらは、ヒドロキシ(ヘテロ環上の炭素原子のみ)、前述の $C_1 - C_4$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル基又は $C_6 - C_{10}$ アリール基であり得、好適には、ヒドロキシ(ヘテロ環上の炭素原子のみ)、メチル、エチル、ヒドロキシエチル又はフェニル基である。その具体例は、例えば、4-フェニルピペラジノ、4-メチルピペラジノ、4-フェニルピペリジノ、4-メチルピペリジノ又は4-ヒドロキシピペリジノ基である。

【0024】 B の $C_2 - C_5$ アルキレン基は、例えば、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン又はペンタメチレン基であり得、好適には、エチレン又はトリメチレン基である。

【0025】 R^6 の $C_1 - C_5$ アルカノイル基は、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチル、イソブチル、バレリル又はピパロイル基であり得、好適には、アセチル又はプロピオニル基である。

【0026】 R^6 のカルボキシで置換された $C_2 - C_5$ アルカノイル基は、例えば、スクシニル、グルタリル、アジポイル又はピメロイル基であり得、好適には、スクシニル又はグルタリル基である。

【0027】 R^7 の窒素、酸素若しくは硫黄原子を含む

5乃至6員環状飽和ヘテロシクリル基は、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又は、チオモルホリニル基であり得、好適には、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基であり、更に好適には、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル基である。また、環上には、置換基を有してもよく、それらは、炭素原子上の置換基として、前述の $C_1 - C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、前述の $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_1 - C_5$ アルカノイルオキシ基(該基のアルカノイル部分は、前述したものを示す。)、カルボキシで置換された $C_2 - C_5$ アルカノイルオキシ基(該基のアルカノイル部分は、前述したものを示す。)、カルバモイルオキシ基又はモノ- $C_1 - C_4$ アルキル若しくはジ- $C_1 - C_4$ アルキルカルバモイルオキシ基(該基のアルキル部分は、前述したものを示す。)であり得、好適には、メチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、スクシニルオキシ、グルタリルオキシ、カルバモイルオキシ、 N -メチルカルバモイルオキシ、 N -エチルカルバモイルオキシ基、 N , N -ジメチルカルバモイルオキシ又は N , N -ジエチルカルバモイルオキシ基であり、更に好適には、メチル、ヒドロキシ、アセチルオキシ、スクシニルオキシ、カルバモイルオキシ又は N , N -ジメチルカルバモイルオキシ基であり、また、窒素原子上の置換基として、前述の $C_1 - C_4$ アルキル基であり得、好適には、メチル又はエチル基である。

【0028】また、 R^7 の窒素、酸素若しくは硫黄原子を含む5乃至6員環状飽和ヘテロシクリル基の具体的なものは、例えば、ピロリジニル、1-メチルピロリジニル、1-エチルピロリジニル、1-プロピルピロリジニル、1-イソプロピルピロリジニル、1-ブチルピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、メトキシピロリジニル、エトキシピロリジニル、プロボキシピロリジニル、イソプロボキシピロリジニル、ブトキシピロリジニル、ホルミルオキシピロリジニル、アセチルオキシピロリジニル、プロピオニルオキシピロリジニル、ブチルオキシピロリジニル、ピパロイルオキシピロリジニル、バレリルオキシピロリジニル、(スクシノイルオキシ)ピロリジニル、(グルタロイルオキシ)ピロリジニル、(カルバモイルオキシ)ピロリジニル、(N -メチルカルバモイルオキシ)ピロリジニル、(N -エチルカルバモイルオキシ)ピロリジニル、(N , N -ジメチルカルバモイルオキシ)ピロリジニル、(N , N -ジエチルカルバモイルオキシ)ピロリジニル、1-メチル-ヒドロキシピロリジニル、1-メチル-メトキシピロリジニル、1-メチル-エトキシピロリジニル、1-メチル-アセチルオキシピロリジニル、1-メチル-プロピオニルオキシピロリジニル、1-メチル-(スクシノイルオキシ)ピロリジニル、1-メチル-(グルタロイルオ

リジニル、4-(グルタロイルオキシ)-2-ピロリジニル、4-(カルバモイルオキシ)-2-ピロリジニル、4-(N-メチルカルバモイルオキシ)-2-ピロリジニル、4-(N,N-ジメチルカルバモイルオキシ)-2-ピロリジニル、1-メチル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-メトキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-アセチルオキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-スクシノイルオキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-グルタロイルオキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-カルバモイルオキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-(N-メチルカルバモイルオキシ)-2-ピロリジニル、1-メチル-4-(N,N-ジメチルカルバモイルオキシ)-2-ピロリジニル、1-エチル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル、1-エチル-4-アセトキシ-2-ピロリジニル、1-エチル-4-スクシノイルオキシ-2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、1-メチル-3-ピペリジニル、1-メチル-4-ピペリジニル、ピペラジニル、1,4-ジメチルピペラジニル、2-モルホリニル、4-メチル-2-モルホリニル、4-エチル-2-モルホリニル、2-チオモルホリニル又は4-メチル-2-チオモルホリニル基であり、更に好適には、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル、4-メトキシ-2-ピロリジニル、4-アセチルオキシ-2-ピロリジニル、4-(スクシノイルオキシ)-2-ピロリジニル、4-(カルバモイルオキシ)-2-ピロリジニル、4-(N,N-ジメチルカルバモイルオキシ)-2-ピロリジニル、1-メチル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-メトキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-アセチルオキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-スクシノイルオキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-カルバモイルオキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-(N,N-ジメチルカルバモイルオキシ)-2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、1-メチル-3-ピペリジニル、1-メチル-4-ピペリジニル、2-モルホリニル、4-メチル-2-モルホリニル又は2-チオモルホリニル基であり、特に好適には、2-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル、4-メトキシ-2-ピロリジニル、4-アセチルオキシ-2-ピロリジニル、4-(スクシノイルオキシ)-2-ピロリジニル、4-(カルバモイルオキシ)-2-ピロリジニル、1-メチル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル、1-メチル-4-スクシノイルオキシ-2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、1-メチル-3-ピペリジ

ニル、1-メチル-4-ピペリジニル、2-モルホリニル又は4-メチル-2-モルホリニル基である。

【0029】DのC₁-C₄アルキレン基は、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン又はテトラメチレン基であり得、好適には、メチレン又はエチレン基である。

【0030】また、本発明の有効成分である化合物(I)のうち、Bが式-CH₂-CH(OR⁶)-CH₂-(式中、R⁶は前述したものと同意義を示す。)である化合物又はR⁷が、窒素、酸素若しくは硫黄原子を含む5乃至6員環状飽和ヘテロシクリル基(但し、1-メチルピペリジニルを除く。)である化合物(好適には、ピロリジニル、1-メチルピロリジニル、ヒドロキシ-1-メチルピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4-メチルモルホリニル又はチオモルホリニル基であり、更に好適には、2-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリジニル、2-モルホリニル又は4-メチル-2-モルホリニル基である。)は新規である。

【0031】本発明の有効成分である化合物(I)は、常法に従って酸と処理することより、相当する薬理上許容し得る酸付加塩に変えることができる。このような酸付加塩の例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の等スルホン酸による付加塩があげられる。更に、化合物(I)の分子内に不斉炭素が存在する場合は、ラセミ体および光学活性体を包含する。

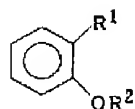
【0032】一般式(I)を有する化合物において、好適には、(1)R¹が、C₄-C₁₀アルキル基である化合物、(2)R¹が、C₅-C₈アルキル基である化合物、(3)R¹が、式-A-R³(式中、R³は、C₅-C₇シクロアルキル基又はヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ若しくはクロロで置換されたC₅-C₆シクロアルキル基を示し、Aは、C₂-C₄アルキレン基又はヒドロキシ、フルオロ、クロロ若しくはプロモで置換されたC₂-C₄アルキレン基を示す。)を有する基である化合物、(4)R¹が、式-A-R³(式中、R³は、C₅-C₆シクロアルキル基又はメトキシで置換されたC₅-C₆シクロアルキル基を示し、Aは、C₂-C₄アルキレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-フルオロエチレン基、2-クロロエチレン基又は2-プロモエチレン基を示す。)を有する基である化合物、(5)R¹が、式-A-R³(式中、R³は、C₅-C₆シクロアルキル基又はメトキシで置換されたC₅-C₆シクロアルキル基を示し、Aは、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。)を有する基である化合物、(6)R¹が、式-A-R³(式中、R³は、C₅-C₆シクロアルキル基又はメトキシで3位

が置換されたC₆シクロアルキル基を示し、Aは、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。)を有する基である化合物、(7) R¹ が、式 -A-R³ (式中、R³ は、C₆シクロアルキル基又はメトキシで3位が置換されたC₆シクロアルキル基を示し、Aは、エチレン基又は2-クロロエチレン基を示す。)を有する基である化合物、(8) R² が、式 -B-NR⁴ R⁵ [式中、R⁴ 及びR⁵ は、同一又は異なって、水素原子、C₁-C₄アルキル基、ベンジル基、フエネチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル基又は3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-エチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル又は1-トリアゾリル基を示し、Bは、C₂-C₅アルキレン基又は式-CH₂CH(OR⁶)CH₂- (式中、R⁶ は、水素原子、C₁-C₅アルカノイル基、カルボキシで置換されたC₂-C₅アルカノイル基又はC₆-C₁₀アリールアシル基を示す。)を有する基を示す。]を有する基である化合物、(9) R² が、式 -B-NR⁴ R⁵ [式中、R⁴ 及びR⁵ は、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基又はヒドロキシエチル基を示すか或は、結合している窒素原子と共に、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル又は1-イミダゾリル基を示し、Bは、C₂-C₅アルキレン基又は式-CH₂CH(OR⁶)CH₂- (式中、R⁶ は、水素原子、C₁-C₅アルカノイル基、カルボキシで置換されたC₂-C₅アルカノイル基又はC₆-C₁₀アリールアシル基を示す。)を有する基を示す。]を有する基である化合物、(10) Bが、C₂-C₄アルキレン基又は式-CH₂CH(OR⁶)CH₂- (式中、R⁶ は、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、スクシニル基又はグルタロイル基を示す。)を有する基である化合物、(11) Bが、エチレン基、トリメチレン基又は式-CH₂CH(OR⁶)CH₂- (式中、R⁶ は、水素原子、アセチル基又はスクシニル基を示す。)を有する基である化合物、(12) R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がC₁-C₄アルキル基、ヒドロキシ基、C₁-C₄アルコキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スク

シニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N,N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN,N-ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基がC₁-C₄アルキル基であり、Dは、単結合又はC₁-C₄アルキレン基を示す。)を有する基である化合物、(13) R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、その炭素原子上の置換基がメチル基、エチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アセトキシ基、プロピオニル基、スクシニルオキシ基、グルタリルオキシ基、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N,N-ジメチルカルバモイルオキシ基又はN,N-ジエチルカルバモイルオキシ基であり、窒素原子上の置換基がメチル基又はエチル基であり、Dは、単結合又はC₁-C₄アルキレン基を示す。)を有する基である化合物、(14) R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、ピロリジニル、1-メチルピロリジニル、ヒドロキシ-1-メチルピロリジニル、ピペリジニル、1-メチルピペリジニル、モルホリニル、4-メチルモルホリニル又はチオモルホリニル基を示し、Dは、単結合又はC₁-C₄アルキレン基を示す。)を有する基である化合物、(15) R² が、式 -D-R⁷ (式中、R⁷ は、2-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、2-モルホリニル、4-メチル-2-モルホリニル又は2-チオモルホリニル基を示し、Dは、単結合又はC₁-C₄アルキレン基を示す。)を有する基である化合物、(16) Dが、単結合、エチレン基又はトリメチレン基である化合物をあげることができる。また、(1)-(7)及び(8)-(16)からなる群から選択されたものを任意に組合せたものも好適である。一般式(I)における好適な化合物として、次の表1に示す化合物を具体的に例示することができる。

【0033】

【化5】



(I)

【0034】

【表1】

例示化合物 R¹
番号(No.)

R²

1

(CH₂)₃MeCH₂CH₂NMe₂

2	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$
3	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
4	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
5	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(1\text{-Pip})$
6	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pyr})$
7	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
8	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pip})$
9	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
10	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2(3\text{-Pip})$
11	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-3-Pip})$
12	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2(1\text{-Et-3-Pip})$
13	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2(2\text{-Mor})$
14	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
15	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	4-Pip
16	$(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	1-Me-4-Pip
17	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
18	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
19	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$
20	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NPr}_2$
21	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
22	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(4\text{-OH-1-Pip})$
23	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(4\text{-Me-1-Pir})$
24	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pyr})$
25	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
26	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Et-2-Pyr})$
27	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
28	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Et-2-Pip})$
29	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2(3\text{-Pip})$
30	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-3-Pip})$
31	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-4-OH-2-Pyr})$
32	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2(2\text{-Mor})$
33	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
34	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-4-Pip})$
35	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2(1\text{-Et-4-Pip})$
36	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
37	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Et}$
38	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
39	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
40	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$
41	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(4\text{-Ph-1-Pir})$
42	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(1\text{-Pir})$
43	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pyr})$
44	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
45	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pip})$
46	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
47	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2(3\text{-Pip})$
48	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-3-Pip})$
49	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2(1\text{-Et-3-Pip})$
50	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	4-Pip
51	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	1-Pr-4-Pip

52	CH(Me)Et	CH ₂ (2-Mor)
53	CH(Me)Et	CH ₂ (4-Me-2-Mor)
54	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH ₂ NMe ₂
55	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH ₂ NPr ₂
56	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂
57	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me)Et
58	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ NMe ₂
59	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ NEt ₂
60	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ (1-Pyr)
61	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ (4-Mor)
62	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH ₂ (2-Pyr)
63	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH ₂ (1-Me-2-Pyr)
64	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH ₂ (2-Pip)
65	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH ₂ (1-Me-2-Pip)
66	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ (3-Pip)
67	(CH ₂) ₄ Me	(1-Me-3-Pip)
68	(CH ₂) ₄ Me	4-Pip
69	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ CH ₂ (1-Me-4-Pip)
70	(CH ₂) ₄ Me	1-Me-4-Pip
71	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ (2-Mor)
72	(CH ₂) ₄ Me	CH ₂ (4-Me-2-Mor)
73	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH ₂ NMe ₂
74	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂
75	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ NMe ₂
76	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ (1-Pyr)
77	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ (1-Pip)
78	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ (4-OH-1-Pip)
79	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ (4-Et-1-Pir)
80	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ (4-CH ₂ CH ₂ OH-1-Pir)
81	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ OH
82	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH ₂ (2-Pyr)
83	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH ₂ (1-Me-2-Pyr)
84	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH ₂ (2-Pip)
85	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ (1-Me-2-Pyr)
86	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ CH ₂ (1-Me-2-Pip)
87	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ (3-Pip)
88	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ (1-Me-3-Pip)
89	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	1-Me-4-Pip
90	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ (2-Mor)
91	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	CH ₂ (4-Me-2-Mor)
92	(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ CH ₂ NMe ₂
93	(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂
94	(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ NMe ₂
95	(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ (1-Pip)
96	(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ CH ₂ (1-Me-2-Pyr)
97	(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ CH ₂ (1-Me-4-OH-2-Pyr)
98	(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ CH ₂ (1-Me-2-Pip)
99	(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ (1-Me-2-Pip)
100	(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ (1-Me-3-Pip)
101	(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ (1-Me-4-Pip)

31

32

102	$(\text{CH}_2)_5\text{Me}$	1-Me-4-Pip
103	$(\text{CH}_2)_5\text{Me}$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
104	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
105	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
106	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
107	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(1\text{-Pip})$
108	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
109	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
110	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-3-Pip})$
111	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})_2$	1-Me-4-Pip
112	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
113	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-4-OH-2-Pyr})$
114	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
115	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
116	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
117	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
118	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
119	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-3-Pip})$
120	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	1-Me-4-Pip
121	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
122	$(\text{CH}_2)_6\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
123	$(\text{CH}_2)_6\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
124	$(\text{CH}_2)_6\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
125	$(\text{CH}_2)_6\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
126	$(\text{CH}_2)_6\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
127	$(\text{CH}_2)_6\text{Me}$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-3-Pip})$
128	$(\text{CH}_2)_6\text{Me}$	1-Me-4-Pip
129	$(\text{CH}_2)_6\text{Me}$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
130	$(\text{CH}_2)_4\text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
131	$(\text{CH}_2)_4\text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
132	$(\text{CH}_2)_4\text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
133	$(\text{CH}_2)_4\text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
134	$(\text{CH}_2)_4\text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
135	$(\text{CH}_2)_4\text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-3-Pip})$
136	$(\text{CH}_2)_4\text{CHMe}_2$	1-Me-4-Pip
137	$(\text{CH}_2)_4\text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
138	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
139	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
140	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
141	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
142	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
143	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-3-Pip})$
144	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	1-Me-4-Pip
145	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
146	$(\text{CH}_2)_2\text{CHEt}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
147	$(\text{CH}_2)_2\text{CHEt}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
148	$(\text{CH}_2)_2\text{CHEt}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
149	$(\text{CH}_2)_2\text{CHEt}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
150	$(\text{CH}_2)_2\text{CHEt}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
151	$(\text{CH}_2)_2\text{CHEt}_2$	1-Me-4-Pip

152	$(\text{CH}_2)_2 \text{CHEt}_2$	$\text{CH}_2 (4\text{-Me-2-Mor})$
153	$(\text{CH}_2)_2 \text{CH(Me)Pr}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}_2$
154	$(\text{CH}_2)_2 \text{CH(Me)Pr}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}_2$
155	$(\text{CH}_2)_2 \text{CH(Me)Pr}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pyr})$
156	$(\text{CH}_2)_2 \text{CH(Me)Pr}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pip})$
157	$(\text{CH}_2)_2 \text{CH(Me)Pr}$	$\text{CH}_2 (4\text{-Me-2-Mor})$
158	$(\text{CH}_2)_7 \text{Me}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}$
159	$(\text{CH}_2)_7 \text{Me}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}_2$
160	$(\text{CH}_2)_7 \text{Me}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pyr})$
161	$(\text{CH}_2)_7 \text{Me}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pip})$
162	$(\text{CH}_2)_7 \text{Me}$	$\text{CH}_2 (4\text{-Me-2-Mor})$
163	$(\text{CH}_2)_5 \text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}_2$
164	$(\text{CH}_2)_5 \text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}_2$
165	$(\text{CH}_2)_5 \text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pyr})$
166	$(\text{CH}_2)_5 \text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pip})$
167	$(\text{CH}_2)_5 \text{CHMe}_2$	$\text{CH}_2 (4\text{-Me-2-Mor})$
168	$(\text{CH}_2)_4 \text{CH(Me)Et}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}_2$
169	$(\text{CH}_2)_4 \text{CH(Me)Et}$	$\text{CH}_2 \text{CH(OH)CH}_2 \text{NMe}_2$
170	$(\text{CH}_2)_4 \text{CH(Me)Et}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pyr})$
171	$(\text{CH}_2)_4 \text{CH(Me)Et}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pip})$
172	$(\text{CH}_2)_4 \text{CH(Me)Et}$	$\text{CH}_2 (4\text{-Me-2-Mor})$
173	$(\text{CH}_2)_3 \text{CHEt}_2$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}_2$
174	$(\text{CH}_2)_3 \text{CHEt}_2$	$\text{CH}_2 \text{CH(OH)CH}_2 \text{NEt}_2$
175	$(\text{CH}_2)_3 \text{CHEt}_2$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pyr})$
176	$(\text{CH}_2)_3 \text{CHEt}_2$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pip})$
177	$(\text{CH}_2)_3 \text{CHEt}_2$	$\text{CH}_2 (4\text{-Me-2-Mor})$
178	$(\text{CH}_2)_3 \text{CH(Me)Pr}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}_2$
179	$(\text{CH}_2)_3 \text{CH(Me)Pr}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pyr})$
180	$(\text{CH}_2)_3 \text{CH(Me)Pr}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pip})$
181	$(\text{CH}_2)_3 \text{CH(Me)Pr}$	$\text{CH}_2 (1\text{-Me-3-Pip})$
182	$(\text{CH}_2)_2 \text{CH(Et)Pr}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}_2$
183	$(\text{CH}_2)_2 \text{CH(Et)Pr}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pyr})$
184	$(\text{CH}_2)_2 \text{CH(Et)Pr}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pip})$
185	$(\text{CH}_2)_2 \text{CH(Et)Pr}$	$\text{CH}_2 (4\text{-Me-2-Mor})$
186	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}_2$
187	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NEt}_2$
188	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NMe}_2$
189	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH(OH)CH}_2 \text{NMe}_2$
190	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH(OH)CH}_2 \text{NEt}_2$
191	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH(OH)CH}_2 (1\text{-Pyr})$
192	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH(OH)CH}_2 (1\text{-Pip})$
193	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (2\text{-Pyr})$
194	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pyr})$
195	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (2\text{-Pip})$
196	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pip})$
197	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 (3\text{-Pip})$
198	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 (1\text{-Me-3-Pip})$
199	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 (1\text{-Me-2-Pyr})$
200	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 (2\text{-Mor})$
201	$(\text{CH}_2)_2 \text{-c-Pn}$	$\text{CH}_2 (4\text{-Me-2-Mor})$

202	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Pn}$	1-Me-4-Pip
203	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
204	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$
205	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
206	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$
207	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
208	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NEt}_2$
209	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(1\text{-Pyr})$
210	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(1\text{-Pip})$
211	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(4\text{-OH-1-Pip})$
212	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(4\text{-Ph-1-Pip})$
213	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(4\text{-Et-1-Pip})$
214	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pyr})$
215	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
216	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-4-OH-2-Pyr})$
217	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
218	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pip})$
219	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
220	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Et-2-Pip})$
221	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2(3\text{-Pip})$
222	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-3-Pip})$
223	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	4-Pip
224	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	1-Me-4-Pip
225	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2(2\text{-Mor})$
226	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
227	$(\text{CH}_2)_2\text{-c-Hx}$	$\text{CH}_2(4\text{-Et-2-Mor})$
228	$(\text{CH}_2)_8\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
229	$(\text{CH}_2)_8\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
230	$(\text{CH}_2)_8\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
231	$(\text{CH}_2)_8\text{Me}$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
232	$(\text{CH}_2)_9\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
233	$(\text{CH}_2)_9\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
234	$(\text{CH}_2)_9\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
235	$(\text{CH}_2)_9\text{Me}$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
236	$(\text{CH}_2)_{10}\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
237	$(\text{CH}_2)_{10}\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
238	$(\text{CH}_2)_{10}\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
239	$(\text{CH}_2)_{10}\text{Me}$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
240	$(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
241	$(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
242	$(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
243	$(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-3-Pip})$
244	$(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$	$\text{CH}_2(4\text{-Me-2-Mor})$
245	$(\text{CH}_2)_2\text{-(3-Ome-c-Hx)}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
246	$(\text{CH}_2)_2\text{-(3-Ome-c-Hx)}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
247	$(\text{CH}_2)_2\text{-(3-Ome-c-Hx)}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
248	$(\text{CH}_2)_2\text{-(3-Ome-c-Hx)}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-4-OH-2-Pyr})$
249	$(\text{CH}_2)_2\text{-(3-Ome-c-Hx)}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pyr})$
250	$(\text{CH}_2)_2\text{-(3-Ome-c-Hx)}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Me-2-Pip})$
251	$(\text{CH}_2)_2\text{-(3-Ome-c-Hx)}$	$\text{CH}_2(1\text{-Me-3-Pip})$

37

38

252	$(\text{CH}_2)_2-(3\text{-Ome-c-Hx})$	1-Me-4-Pip
253	$(\text{CH}_2)_2-(3\text{-Ome-c-Hx})$	CH_2 (2-Mor)
254	$(\text{CH}_2)_2-(3\text{-Ome-c-Hx})$	CH_2 (4-Me-2-Mor)
255	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-\text{c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$
256	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-\text{c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
257	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-\text{c-Hx}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NMe}_2$
258	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-\text{c-Hx}$	CH_2CH_2 (1-Me-2-Pyr)
259	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-\text{c-Hx}$	CH_2CH_2 (1-Me-2-Pip)
260	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-\text{c-Hx}$	CH_2 (1-Me-3-Pip)
261	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-\text{c-Hx}$	1-Me-4-Pip
262	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-\text{c-Hx}$	CH_2 (4-Me-2-Mor)

上記表 1 において、略号は以下の基を示す。

【0035】 Et : エチル基

c-Hx : シクロヘキシル基

Me : メチル基

Mor : モルホリニル基

Ph : フェニル基

c-Pn : シクロペンチル基

Pip : ピペリジニル基

Pir : ピペラジニル基

Pr : プロピル基

Pyr : ピロリジニル基。

【0036】又、上記表 1 において、好適には、化合物番号No. 7、11、63、67、74、75、76、83、86、88、89、91、96、97、100、102、105、106、108、110、111、117、119、120、123、125、127、128、147、148、149、150、151、152、186、187、188、189、194、196、198、201、202、203、204、205、206、207、209、215、216、219、222、224、225、226、245、246、247、248、250、251、252、254、256、257、258、259、260、261又は262の化合物をあげることができ、更に好適には、化合物番号No. 74、75、83、88、89、91、96、97、100、102、105、108、110、111、119、120、123、149、151、152、186、188、189、194、196、198、201、202、203、205、207、209、215、216、222、224、225、226、245、246、247、248、251、252、254、256、257、258、260、261又は262の化合物をあげることができ、更により好適には、化合物番号No. 83、88、96、97、100、105、108、110、123、149、151、194、198、201、202、207、209、215、216、222、224、225、226、247、248、251、252、25

4、257、258、260、261又は262の化合物をあげることができ、特に好適には、化合物番号No. 105 : N, N-ジメチル-3-[2-(4-メチルペンチル)フェノキシ]プロピルアミン、化合物番号No. 194 : 2-[2-[2-(2-シクロペンチルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン、化合物番号No. 198 : 3-[2-(2-シクロペンチルエチル)フェノキシメチル]-1-メチルピペリジン、化合物番号No. 207 : 3-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]-1-(N, N-ジメチルアミノ)-2-プロパノール、化合物番号No. 215 : 2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン、化合物番号No. 222 : 3-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]-1-メチルピペリジン、化合物番号No. 226 : 2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]-4-メチルモルホリン、化合物番号No. 247 : 2-[2-[2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン、化合物番号No. 257 : 3-[2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]-1-(N, N-ジメチルアミノ)-2-プロパノール、化合物番号No. 258 : 2-[2-[2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン又は化合物番号No. 260 : 3-[2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]-1-メチルピペリジンの化合物をあげることができる。

【0037】更に又、精神病の治療剤として、特に好適には、化合物番号No. 105 : N, N-ジメチル-3-[2-(4-メチルペンチル)フェノキシ]プロピルアミン、化合物番号No. 123 : N, N-ジメチル-3-(2-ヘプチルフェノキシ)プロピルアミン、化合物番号No. 215 : 2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン又は化合物番号No. 225 : 2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]モルホリンの化合物をあげ

39

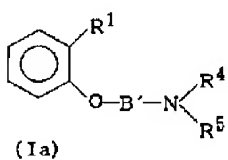
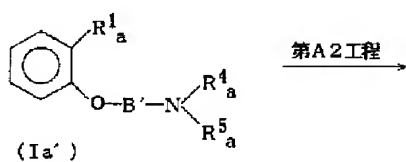
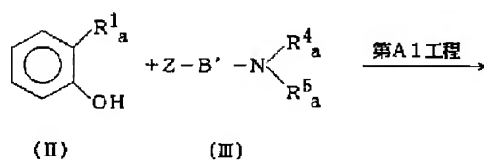
げることができる。

【0038】本発明の有効成分である一般式（I）を有する化合物は、以下の方法に従って容易に製造される。

【0039】

【化6】

A法

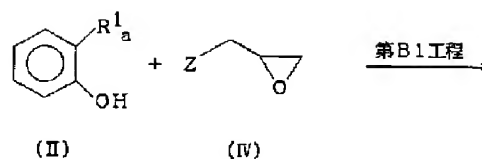


【0040】

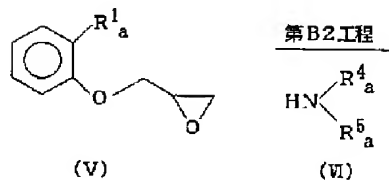
【化7】

40

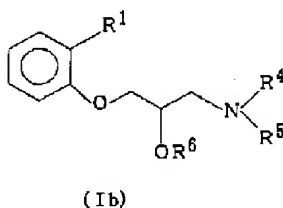
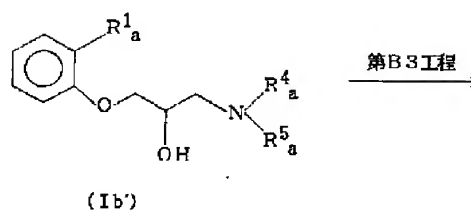
B法



10



20



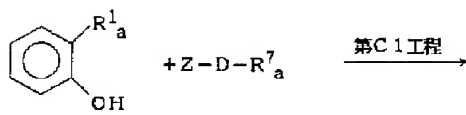
30

【0041】

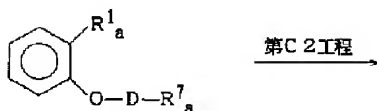
【化8】

41

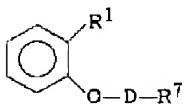
C法



(II) (VII)



(Ic')



(Ic)

【0042】上記式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及びDは、前述したものと同意義を示し、 R^1a は、ヒドロキシが保護されていてもよいヒドロキシである他、 R^1 と同意義を示し、 R^4a 及び R^5a は、それぞれ、ヒドロキシが保護されていてもよいヒドロキシである他、 R^4 及び R^5 と同意義を示し、 R^7a は、ヘテロシクリル環の炭素原子上の置換基が $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基又は保護されたヒドロキシ基であり、ヘテロシクリル環の窒素原子が保護されている他、 R^7 と同意義を示し、 B' は、 $C_2 - C_5$ アルキレン基を示し、 Z は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子（好適には、塩素、臭素又は沃素原子）、 $C_1 - C_4$ アルカンシルホニルオキシ基又は $C_6 - C_{10}$ アリールシルホニルオキシ基を示す。

【0043】 R^4a 、 R^5a 及び R^7a のヒドロキシ基の保護基は、例えば、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル基のような環状エーテル基、メトキシメチル基、メトキシメトキシメチル基、 $C_6 - C_{10}$ アリールーメチル基、 $C_6 - C_{10}$ アリールーメチルオキシカルボニル基であり得、好適には、テトラヒドロピラニル、メトキシメチル、ベンジル、 p -メトキシベンジル、 p -ブロムベンジル、 p -ニトロベンジル、ベンジルオキシカルボニル、 p -メトキシベンジルオキシカルボニル、 p -ブロムベンジルオキシカルボニル又は p -ニトロベンジルオキシカルボニル基である。

【0044】 R^7a のヘテロシクリル環の窒素原子の保護基は、例えば、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル基、 $C_6 - C_{10}$ アリールーメチル基、 $C_6 - C_{10}$ アリールーメトキシカルボニル基であり得、好適には、 t -ブトキシカルボニル、ベンジル、 p -メトキシベンジル、 p -ブ

42

ロムベンジル、 p -ニトロベンジル、ベンジルオキシカルボニル、 p -メトキシベンジルオキシカルボニル、 p -ブロムベンジルオキシカルボニル又は p -ニトロベンジルオキシカルボニル基である。

【0045】A法は、化合物(I)において、 R^2 が式 $-B' - NR^4 R^5$ (式中、 B' 、 R^4 及び R^5 は、前述したものと同意義を示す。)を有する化合物(Ia)製造する方法である。第A1工程は、一般式(Ia')を有する化合物を製造する工程で、一般式(II)を有する化合物と一般式(III)を有する化合物を反応させることにより達成される。

【0046】 Z がハロゲン原子、 $C_1 - C_4$ アルカンシルホニルオキシ基又は $C_6 - C_{10}$ アリールシルホニルオキシ基を示す場合、本反応は、不活性溶剤中、塩基の存在下に行われる。

【0047】使用される塩基は、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩、弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムのようなアルカリ金属水素化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド又はピリジン、ピコリン、トリエチルアミン、 N -メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機アミンであり得、さらに好適には、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属弗化塩、アルカリ金属水素化物又はアルカリ金属アルコキシドである。

【0048】使用される不活性溶剤は、反応に関与しなければ、特に制限されず、例えば、ヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、1,2-ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、アセトニトリルのようなニトリル類、 N 、 N -ジメチルアセトアミド、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N -メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルホスホルアミドのようなアミド類又はジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類又はこれらの混合溶剤であり得、好適には、エーテル類、ケトン類、アミド類又はスルホキシド類である。反応温度は、原料化合物(II)および(III)、溶剤並びに塩基の種類により異なるが、通常0℃乃至100℃（好適には、10℃乃至80℃）であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、30分間乃至48時間（好適には1乃至24時間）である。

【0049】 Z がヒドロキシ基を示す場合、本反応は、不活性溶剤中、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸メチル、アゾジカルボン酸エチルのようなアゾジカルボン酸エステルの存在下に行われる。この場合、 R

R^1a 、 R^4a 及び R^5a に含まれるヒドロキシは、保護されていることが好ましい。

【0050】使用される不活性溶剤は、上記と同様なものをあげることができるが、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類である。反応温度は、原料化合物(II)および(III)、溶剤並びに塩基の種類により異なるが、通常 -20°C 乃至 100°C (好適には、 10°C 乃至 80°C)であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、30分間乃至48時間(好適には1乃至24時間)である。

【0051】反応終了後、本反応の目的化合物($1a'$)は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合は、適宜濾去して、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去した後、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等さらに精製することができる。

【0052】第A2工程は、所望により行う工程であり、反応(a): R^1a 、 R^4a 及び/又は R^5a に含まれるヒドロキシの保護基を除去する反応を含む。

【0053】反応(a): 反応(a)における R^1a 、 R^4a 及び/又は R^5a に含まれるヒドロキシの保護基を除去する反応は、保護基の種類により異なり、有機合成化学でよく知られている方法で行われる。また、保護基の種類と除去の条件を選択することにより、 R^1a 、 R^4a 及び/又は R^5a に含まれる保護基を選択的に除去することができる。ヒドロキシ基の保護基がアリールーメチル基またはアリールーメトキシカルボニル基である場合には、不活性溶剤(好適には、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル類、酢酸のような脂肪酸類又はこれらの有機溶剤と水との混合溶剤)中、接触還元触媒(好適には、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウム等)の存在下、相当する化合物を水素(通常1乃至10気圧、好適には、1乃至3気圧)と反応することにより行われる。反応温度および反応時間は、通常 0°C 乃至 100°C (好適には、 20°C 乃至 80°C)および30分間乃至48時間(好適には1乃至24時間)である。

【0054】ヒドロキシ基の保護基がメトキシメチル基、メトキシメトキシメチル基又は環状エーテル基である場合には、例えば、不活性溶剤(ヘキサン、ベンゼンのような炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルムのよ

うなハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルのようなエステル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、メタノール、エタノールのようなアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類又はこれらの有機溶剤と水との混合溶剤であり、好適には、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類である。)中、相当する化合物を酸(例えば、塩化水素、硝酸、塩酸、硫酸のような無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸、三弗化ホウ素のようなルイス酸、ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂等であり、好適には、無機酸及び有機酸であり、更に好適には、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸である。)と反応することにより行われる。反応温度および反応時間は、通常 -10°C 乃至 100°C (好適には、 -5°C 乃至 50°C)および5分間乃至48時間(好適には30分間乃至10時間)である。

【0055】反応終了後、本反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0056】B法は、化合物(I)において、 R^2 が式 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^6)\text{CH}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$ (式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、前述したものと同意義を示す。)を有する化合物(Ib)製造する方法である。第B1工程は、一般式(V)を有する化合物を製造する工程で、一般式(II)を有する化合物と一般式(IV)を有する化合物を反応させることにより達成され、本反応は、前記A法第A1工程と同様に行われる。

【0057】第B2工程は、一般式(Ib')を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中、一般式(V)を有する化合物と一般式(VI)を有する化合物を反応させることにより達成される。

【0058】使用される不活性溶剤は、反応に関与しなければ、特に制限されず、例えば、ヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、1,2-ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、酢酸エチルのようなエステル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、アセトニトリルのようなニトリル類、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルホスホルアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類、水又はこれらの混合溶剤であり得、好適には、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ス

ルホキシド類、水又はこれらの混合溶剤である。反応温度は、原料化合物(V) および(VI)、溶剤並びに塩基の種類により異なるが、通常0℃乃至100℃(好適には、20℃乃至80℃)であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、30分間乃至48時間(好適には1乃至24時間)である。

【0059】反応終了後、本反応の目的化合物(Ib')は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去した後、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0060】第B3工程は、所望により行う工程であり、

反応(a):第B2工程により生成したヒドロキシ基をアシル化する反応及び

反応(b):R¹a、R⁴a及び/又はR⁵aに含まれるヒドロキシの保護基を除去する反応を含み、適宜順序変えて行われる。

【0061】反応(a):反応(a)におけるヒドロキシの基アシル化反応は、有機合成化学で周知の方法により行われる。この場合、R¹a、R⁴a及びR⁵aに含まれるヒドロキシは、保護されていることが好ましい。例えば、不活性溶剤(好適には、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、酢酸エチルのようなエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類又はN、N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類)中、塩基存在又は不存在下(塩基は、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機三級アミン類)存在下、アセチルクロライド、プロピオンクロライド、ブチルプロマイド、バレリルクロライド、ピバロイルクロライドのようなC₂-C₆アルカノイルハライド、ギ酸と酢酸の混合酸無水物、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水バレリル酸、無水ピバリン酸のようなC₂-C₆カルボン酸無水物、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸のような環状酸無水物を反応させることにより行われる。反応温度は、0℃乃至120℃(好適には、0℃乃至80℃)であり、反応時間は、1乃至24時間(好適には、1乃至16時間)である。

【0062】反応終了後、反応生成物は、常法により反応混合物から採取することができ、例えば、前述したA法の第A1工程の化合物を採取する方法と同様の操作により行われる。

【0063】反応(b)

反応(b)におけるR¹a、R⁴a及び/又はR⁵aに含まれ

るヒドロキシの保護基を除去する反応は、前述したA法の第A2工程の反応(a)と同様に行われる。C法は、化合物(I)において、R²が式-D-R⁷(式中、R⁷及びDは、前述したものと同意義を示す。)を有する化合物(Ic)製造する方法である。

【0064】第C1工程は、一般式(Ic')を有する化合物を製造する工程で、一般式(II)を有する化合物と一般式(VII)を有する化合物を反応させることにより達成され、本反応は、前記A法第A1工程と同様に行われる。

【0065】第C2工程は、所望により行う工程であり、

反応(a):R¹a又は/及びR⁷aに含まれるヒドロキシの保護基を除去する反応

反応(b):反応(a)により生成したR⁷に含まれるヒドロキシ基をアルキル化、アシル化又はカルバモイル化する反応

反応(c):R⁷aに含まれる窒素原子の保護基を除去する反応

反応(d):R⁷aに含まれるアルコキシカルボニル基をメチル基に又はアルカノイル基をアルキル基に変換する反応及び

反応(e):R⁷aに含まれる=NH基をアルキルする反応を含み、適宜順序変えて行われる。

【0066】反応(a):反応(a)におけるR¹a又は/及びR⁷aに含まれるヒドロキシの保護基を除去する反応は、前記第A2工程の反応(a)と同様に行なわれる。

【0067】反応(b):反応(b)におけるヒドロキシ基をアルキル化、アシル化又はカルバモイル化する反応は、塩基の存在下に、アルキル化、アシル化又はカルバモイル化剤を作用させて、前記第B3工程の反応(a)と同様に行なわれる。

【0068】使用されるアルキル化、アシル化又はカルバモイル化剤としては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチルのようなC₁-C₄アルキルハライド、アセチルクロライド、プロピオンクロライド、ブチルプロマイド、バレリルクロライド、ピバロイルクロライドのようなC₂-C₆アルカノイルハライド、ギ酸と酢酸の混合酸無水物、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水バレリル酸、無水ピバリン酸のようなC₂-C₆カルボン酸無水物、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸のような環状酸無水物、イソシアン酸、メチルイソシアネート、エチルイソシアネート、プロピルイソシアネート、ブチルイソシアネートのようなC₁-C₄アルキルイソシアネート、N、N-ジメチルカルバモイルクロリド、N、N-ジエチルカルバモイルクロリド、N、N-ジプロピルカルバモイルクロリド、N、N-ジブチルカルバモイルクロリドのようなジアルキルカルバモイルハライドを挙げることができる。

【0069】又、使用される塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物；水素化ナトリウムのような水素化アルカリ金属またはトリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機三級アミン類を挙げることができる。

【0070】反応(c)：反応(c)におけるR⁷aに含まれる窒素原子の保護基を除去する反応は、保護基の種類により異なり、有機合成化学でよく知られている方法で行われる。

【0071】窒素原子の保護基がアリール-メチル基又はアリール-メトキシカルボニル基である場合には、前記第A2工程の反応(a)のヒドロキシの保護基がアリール-メチル基である場合の除去反応と同様に行なわれる。

【0072】窒素原子の保護基がt-ブトキシカルボニル基である場合には、前記第A2工程の反応(a)のヒドロキシの保護基がメトキシメチル基等である場合の除去反応と同様に行なわれる。

【0073】さらに、窒素原子の保護基がアルコキシカルボニル残基である場合には、不活性溶剤（好適には、メタノール、エタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、水または水と上記有機溶剤との混合溶剤）中、塩基（好適には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物または炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩）と、反応させ、加水分解によって、相当する保護基が除去される。

【0074】反応温度および反応時間は、溶媒等により異なるが、通常0℃乃至100℃（好適には室温乃至60℃）および1時間乃至24時間（好適には1時間乃至16時間）である。反応終了後、反応生成物は、常法により反応混合物から採取することができ、例えば、前述したA法の第A1工程の化合物を採取する方法と同様の操作により行われる。

【0075】反応(d)：反応(d)におけるR⁷aに含まれるアルコキシカルボニル基をメチル基に又はアルカノイル基をアルキル基に変換する反応は、不活性溶剤（好適には、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類）中、還元剤（好適には、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物、水素化ホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素アルカリ金属又はボランのような水素化ホウ素化合物）と、反応させることによって行なわれる。

【0076】反応温度および反応時間は、溶媒等により異なるが、通常0℃乃至100℃（好適には室温乃至80℃）および30分間乃至24時間（好適には1時間乃至

至16時間）である。

【0077】反応終了後、反応生成物は、常法により反応混合物から採取することができ、例えば、前述したA法の第A1工程の化合物を採取する方法と同様の操作により行われる。

【0078】反応(e)：反応(e)におけるR⁷aに含まれる=NH基をアルキル化する反応は、アルキル化剤として、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチルのようなC₁-C₄アルキルハライドを、塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水素化ナトリウムのような水素化アルカリ金属）の存在下に作用させて、前記第B3工程の反応(a)と同様に行なわれる。

【0079】また、化合物(I)は、常法に従って、酸で処理することによって薬理上許容し得る塩に変換することができる。例えば、不活性溶剤（好適には、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、メタノール、エタノールのようなアルコール類、メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類）中、相当する酸と室温で5分間乃至1時間反応させ、溶剤を減圧で留去することによって得ることができる。また、酸性の樹脂カラム（例えば、CM-セファデックスC-25等）に化合物(I)又はその酸付加塩を吸着させ、希塩酸を溶出することによって、塩酸塩を得ることができる。A-C法の原料化合物(II)は、公知であるか公知の方法に従って製造される（例えば、特開昭55-20740号公報、特開平-304022号公報等）。

【0080】

【発明の効果】本発明の前記一般式(I)を有する化合物は、すぐれた、選択的なセロトニン2受容体の拮抗薬である。従って、血管内皮細胞や血小板に分布するセロトニン2受容体を遮断し、血小板の凝集を抑制し、血管収縮を抑制し、血栓の生成を阻害して、循環器系疾患、例えば、不整脈、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳梗塞、くも膜下出血後の血管攣縮のような脳血管障害、レイノー症、パーリパー病のような末梢循環障害などの治療、再発予防に有用である。

【0081】また、製造例2、3、8および13等の化合物は、ドパミン2受容体に対しても強く結合し、セロトニン2受容体拮抗作用を合わせ持つことから、副作用の弱い精神病（分裂病）の治療薬として有用である。

【0082】本発明の化合物(I)およびその薬理上許容される塩類を抗血栓剤又は分裂病の治療薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤等と混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等の医薬組成物として経口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患の状態、患者の状態、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば、経口投与の場合には1回当たり1~1000mg（好ましくは10~500mg）を、静脈

内投与の場合には1回当り0.1～500mg（好ましくは、1～300mg）を1日当り1乃至3回症状に応じて投与することが望ましい。以下に試験例、製造例、参考例及び製剤例を示し本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

【0083】

【実施例】

試験例1

血管収縮実験

平滑筋収縮反応は、Van Neutenら（J. Pharmacol. Exp. Ther., 218, 217-230, 1981）の方法によって行った。体重約500gのSD系雄性ラットを放血致死後、尾動脈を摘出した。動脈は付帯組織を除去したのち、（2×20mm）のラセン標本作製した。この標本を、Tyor *

*ode 液10mlを含む37℃に保温したマグナス管内に懸垂し、混合ガス（95%O₂，5%CO₂）を通気して1時間放置した後、実験に用いた。初期張力として0.5gを負荷し、張力をトランスジューサーを用いて等尺性に記録した。血管収縮薬としてセロトニン2受容体に対してはセロトニン3×10⁻⁶M、アドレナリンα₁受容体に対してはフェニレフリン1×10⁻⁶Mをマグナス管内に添加し、収縮反応が安定した後に各被検液を累積的に添加し、最後にババペリン10⁻⁴Mを添加した。被検薬添加前に張力を100%とし、ババペリン添加5分後の張力を0%とした。張力を50%まで低下するに要する被検薬の濃度をIC₅₀値とし、最小二乗法回帰直線により算出した。好ましい化合物の結果を表2に示す。

【0084】

【表2】

化合物		IC ₅₀ nM	
		セロトニン2	アドレナリンα ₁
製造例	5の化合物	10	> 5,000
製造例	6の化合物	23	> 5,000
製造例	7の化合物	11	4,900
製造例	9の化合物	24	> 5,000

【0085】試験例2

受容体結合実験

Leysenら（Mol. Pharmacol., 21, 301-314, 1982）の方法に準じて行った。雄性ウイスター系ラット（体重280～320g）を使用した。断頭後、摘出した大脳皮質および線条体をドライアイスで凍結し、測定まで-80℃で保存した。セロトニン受容体には大脳皮質を、ドパミン受容体には線条体を用いた。膜標品の調製は、凍結した脳組織を50mM Tris-HCl緩衝液（pH7.7）でホモジナイズ（Polytron PT-20）後、49,000gで10分間遠心した。沈澱をTris緩衝液に懸濁し、再度遠心した後、沈澱をTris緩衝液に懸濁した。得られた膜標品は、タンパク定量後、Tris緩衝液で0.57mg/protein/mlになるよう調製し、-80℃で保存した。受容体結合実験は³H-ligand 50μlと試験化合物（DMSOに※

※溶解）

10μlを入れた試験管に膜標品440μlを加えて反応を開始した。30℃で1時間インキュベーションした後、反応をWhatman GF/Bグラスフィルターにて減圧濾過することにより停止させた。氷冷したTris緩衝液（4ml×2回）でフィルターを洗浄後、ACS-IIを加えて液体シンチレーションカウンターでフィルターの放射活性を計測した。非特異的結合は20μMアトロピンにより求めた。被検薬物存在下の結合率より結合抑制率（%）を求め、結合を50%抑制するに要する濃度をIC₅₀値とし、最小二乗法回帰直線より求めた。好ましい化合物の結果を表3に示す。

【0086】

【表3】

化合物		IC ₅₀ , nM/ml	
		セロトニン2	ドパミン2
製造例	2の化合物	22	147
製造例	3の化合物	35	95
製造例	8の化合物	38	153
製造例	13の化合物	29	119

【0087】製造例1

1-(N,N-ジメチルアミノ)-3-[2-(3-メ

チルブチル)フェノキシ]-2-プロパノール塩酸塩

(1a) 2-[2-(3-メチルブチル)フェノキシメ

チル] オキシラン

2-(3-メチルブチル)フェノール493mgをN,N-ジメチルアセトアミド20mlに溶解し、氷冷撹拌下にカリウムt-ブトキシド336mgを加え、暗色の溶液を得た。同温撹拌下にエピクロロヒドリン616mgを加えた後、冷却浴をはずして、24時間撹拌した。反応液に酢酸エチル50mlを加え、振り混ぜ、有機層を分離し、減圧濃縮して油状物を得た。これをシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー処理(溶出溶剤:ヘキサン/酢酸エチル=9/1)して、標記化合物250mgを油状物として得た。

(1b) 1-(N,N-ジメチルアミノ)-3-[2-(3-メチルブチル)フェノキシ]-2-プロパノール塩酸塩

(1a)で得た2-[2-(3-メチルブチル)フェノキシメチル]オキシラン250mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、50%ジメチルアミン水溶液10mlを加えて、室温に4時間静置した。溶媒を減圧除去した後、得られた油状物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー処理(溶出溶剤:塩化メチレン/メタノール=5/1)して、1-(N,N-ジメチルアミノ)-3-[2-(3-メチルブチル)フェノキシ]-2-プロパノール210mgを油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液0.2mlを加えて、室温に静置した。生じた結晶を濾取し、乾燥して、標記化合物210.9mgを無色結晶として得た。

融点: 113-114℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.94(6H, d, J=6.6Hz), 1.35-1.7(3H, m), 2.5-2.65(2H, m), 2.99(6H, s), 3.25-3.5(2H, m), 3.9-4.05(1H, m), 4.15-4.25(1H, m), 4.55-4.7(1H, m), 6.8-7.0(2H, m), 7.1-7.2(2H, m)。

【0088】製造例2

N,N-ジメチル-3-[2-(4-メチルペンチル)フェノキシ]プロピルアミン塩酸塩

2-(4-メチルペンチル)フェノール890mg、トリフェニルホスフィン3.93gおよびジメチルアミノプロパノール1.55gを塩化メチレン100mlに溶解し、氷冷撹拌下にアゾジカルボン酸ジエチル2.61gの塩化メチレン10ml溶液を滴下した。氷浴をはずして、室温で3時間撹拌した後、減圧濃縮して得た残渣に水と酢酸エチルを加え、振り混ぜ、有機層を分離した。有機層を脱水した後、減圧濃縮した。酢酸エチルとヘキサンの混合物(1:2)を加え、不溶物を濾去した後、溶媒を除去して油状残渣を得た。これをシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー処理(溶出溶剤:塩化メチレン/メタノール=20/1)して、N,N-ジメチル-2-[2-(4-メチルペンチル)フェノキシ]プロピルアミン654mgを油状物として得た。これを酢酸エチル10mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液1mlを加えた。溶媒を減圧除去した後、四塩化炭素10mlに溶解

し、静置すると結晶が析出した。これを濾取し、乾燥して標記化合物450mgを無色吸湿性の固体として得た。

融点: 115-116℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.88(6H, d, J=6.6Hz), 1.15-1.3(2H, m), 1.5-1.65(3H, m), 2.35-2.5(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.9Hz), 2.87(6H, s), 3.2-3.3(2H, m), 4.10(2H, t, J=5.6Hz), 6.81(1H, d, J=7.9Hz), 6.91(1H, t, J=7.9Hz), 7.1-7.2(2H, m)。

【0089】製造例3

N,N-ジメチル-3-(2-ヘプチルフェノキシ)プロピルアミン塩酸塩

2-ヘプチルフェノール0.96g、トリフェニルホスフィン3.92g及びジメチルアミノプロパノール1.55gを塩化メチレン100ml中、アゾジカルボン酸ジエチル2.61gを用いて製造例2と同様に反応し、抽出し、後処理して油状の粗物質を得た。これをシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー処理(溶出溶剤:塩化メチレン/メタノール=20/1)し、N,N-ジメチル-3-(2-ヘプチルフェノキシ)プロピルアミン889mgを油状物として得た。これを少量の酢酸エチルに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液1.5mlを加えた後、減圧濃縮した。得られた固体を四塩化炭素に溶解し、ペントンを加えて、析出した固体を濾取した。さらにこれを乾燥して無色粉状の標記化合物を932mg得た。

融点: 81-82℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.88(3H, t, J=6.9Hz), 1.2-1.4(8H, m), 1.5-1.65(2H, m), 2.35-2.5(2H, m), 2.58(2H, t, J=7.6Hz), 2.83(6H, s), 3.2-3.3(2H, m), 4.10(2H, t, J=5.6Hz), 6.81(1H, d, J=7.9Hz), 6.90(1H, t, J=7.6Hz), 7.1-7.2(2H, m)。

【0090】製造例4

2-[2-[2-(2-シクロペンチルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン塩酸塩

2-(2-シクロペンチル)エチルフェノール475.8mgをN,N-ジメチルアセトアミド20mlに溶解し、氷冷撹拌下にカリウムt-ブトキシド561mgを加えて溶解した。これに、同温撹拌下2-(2-クロロエチル)-1-メチルピロリジン塩酸塩460mgを加えた。反応液を室温で1時間撹拌し、次いで55℃で5時間撹拌した後、酢酸エチルと水を加え、振り混ぜ、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄した後、脱水し、減圧濃縮して油状物を得た。これをシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー処理(溶出溶剤:塩化メチレン/メタノール=20/1)し、2-[2-[2-(2-シクロペンチルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン430mgを無色油状物として得た。これを酢酸エチル10mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液0.5mlを加えて静置し、析出した結晶を濾取し、乾燥して、標記化合物290mgを無色結晶として得た。

融点: 131-132℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.0-1.25(2H, m), 1.4-1.9(11H, m), 2.0-2.7(7H, m), 2.85(3H, s), 3.3-3.6(1H, m), 3.9-4.1(2H, m), 4.2-4.35(1H, m), 6.82(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.91(1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.1-7.25(2H, m)。

【0091】製造例5

3-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]-1-(N,N-ジメチルアミノ)-2-プロパノール塩酸塩

(5a) 2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]オキシラン

2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノール284mg、トリフェニルホスフィン1.09gおよびグリシドール313mgを塩化メチレン9mlに溶解し、これにアゾジカルボン酸ジエチル730mgを加え、室温で1.5時間撹拌した後、食塩水と酢酸エチルを加えて抽出した。抽出層を脱水し、減圧濃縮して得た油状物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー処理(溶出溶剤:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)して、標記化合物172mgを無色油状物として得た。

(5b) 3-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]-1-(N,N-ジメチルアミノ)-2-プロパノール塩酸塩

(5a)で得た2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]オキシラン168mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解し、50%ジメチルアミン水溶液0.7mlを加え、室温で20時間静置した。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(カラム:シリカゲル;溶出溶剤:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製して、無色油状物160mgを得た。これをジオキサンに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液0.2mlを加えた後、減圧濃縮し、標記化合物177mgを無色固体として得た。

融点: 122-124℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.8-1.8(13H, m), 2.57(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.97(6H, s), 3.2-3.4(2H, m), 3.94(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 4.18(1H, dd, $J=4.6$ および 9.2Hz), 4.55-4.7(1H, m), 6.28(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.91(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.1-7.2(2H, m)。

【0092】製造例6

3-[2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]-1-(N,N-ジメチルアミノ)-2-プロパノール塩酸塩

(6a) 2-[2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]オキシラン

2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノール230mg、トリフェニルホスフィン379mg、グリシドール112mgおよびアゾジカルボン酸ジエチル254mgを用い、塩化メチレン6ml中で製造例(5a)と同様に反応し、カラムクロマトグラフィー(カラム:シリカゲル;溶出溶剤:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)

で精製して、標記化合物88mgを無色油状物として得た。

(6b) 3-[2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]-1-(N,N-ジメチルアミノ)-2-プロパノール塩酸塩

(6a)で得た2-[2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]オキシラン80mgをテトラヒドロフラン3ml中、50%ジメチルアミン水溶液0.6mlを加えて、製造例(5b)と同様に反応し、カラムクロマトグラフィー(カラム:シリカゲル;溶出溶剤:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製して、無色油状物99mgを得た。これを製造例(5b)と同様にジオキサン3ml中、4規定塩化水素-ジオキサン溶液0.11mlと処理して、標記化合物108mgを無色固体として得た。

融点: 92-93℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.0-2.0(11H, m), 2.98(6H, s), 3.05(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.2-3.5(2H, m), 3.96(1H, q, $J=8.6\text{Hz}$), 4.05-4.15(1H, m), 4.20(1H, dd, $J=4.6$ および 9.2Hz), 4.55-4.7(1H, m), 6.86(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.94(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$)。

【0093】製造例7

2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン塩酸塩

2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノール500mg、2-(2-クロロエチル)-1-メチルピロリジン塩酸塩530mgおよびカリウムt-ブトキシド604mgを用い、N,N-ジメチルアセトアミド10ml中で製造例4と同様に反応し、抽出し、カラムクロマトグラフィー(カラム:シリカゲル;溶出溶剤:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製して、無色油状物350mgを得た。これをジオキサン4mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液0.83mlを加えて、減圧濃縮した。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し室温に静置すると結晶が析出したので、これを濾取し、乾燥して、標記化合物243mgを無色結晶として得た。

融点: 101-102℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.85-1.05(2H, m), 1.05-1.4(4H, m), 1.4-1.5(2H, m), 1.6-1.9(5H, m), 1.95-2.2(2H, m), 2.2-2.7(6H, m), 2.8-3.0(1H, m), 2.86(3H, s), 3.3-3.55(1H, m), 3.85-4.1(2H, m), 4.2-4.3(1H, m), 6.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.92(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.1-7.25(2H, m)。

【0094】製造例8

2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]モルホリン塩酸塩

(8a) 4-t-ブトキシカルボニル-2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]モルホリン

2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノール1.01g、4-t-ブトキシカルボニル-2-p-トルエンシルボニルオキシメチルモルホリン2.37gおよびカリウムt-ブトキシド824mgを用い、N,N-ジメチルアセトアミド30ml中で製造例4と同様に反応し、抽出し、カラムクロマトグラフィー(カラム:シリカゲル;溶出溶剤:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製して、無色油状の標記化合物1.99gを得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.85-1.05(2H, m), 1.1-1.9(11H, m), 1.48(9H, s), 2.65-2.75(2H, m), 2.8-3.1(2H, m), 3.5-3.7(1H, m), 3.75-4.2(6H, m), 6.81(1H, d, J=8.6Hz), 6.89(1H, t, J=7.9Hz), 7.1-7.2(2H, m)。

(8b) 2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]モルホリン塩酸塩

(8a)で得た4-t-ブトキシカルボニル-2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]モルホリン1gをジオキサン5mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液5mlを室温に加え、2時間30分静置した。溶媒を留去し、得られた油状物を酢酸エチル20mlに溶解し静置すると結晶が析出した。これを濾取し、乾燥して、標記化合物519mgを無色の結晶として得た。

融点: 130-131℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.85-1.05(2H, m), 1.1-1.4(4H, m), 1.4-1.5(2H, m), 1.6-1.85(5H, m), 2.59(2H, dd, J=7.9 および8.6Hz), 3.0-3.25(2H, m), 3.39(1H, d, J=12.5Hz), 3.50(1H, d, J=11.2Hz), 4.0-4.2(4H, m), 4.3-4.4(1H, m), 6.78(1H, d, J=7.9Hz), 6.91(1H, t, J=7.6Hz), 7.1-7.2(2H, m)。

【0095】製造例9

2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]-4-メチルモルホリン塩酸塩

製造例(8a)で得た4-t-ブトキシカルボニル-2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシメチル]モルホリン910mgをテトラヒドロフラン15mlに溶解し、水素化アルミニウムリチウム257mgのテトラヒドロフラン25mlの懸濁液中に冷却下に滴下した。これを3時間加熱還流した後、氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を加えて、過剰の水素化物を分解した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して、残渣をカラムクロマトグラフィー(カラム:シリカゲル;溶出溶剤:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製して、無色油状物670mgを得た。これをジオキサン5mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液1.5mlを加えて、減圧濃縮した。得られた油状物を酢酸エチル20mlに溶解し、室温に静置すると結晶が析出したので、これを濾取し、乾燥して、標記化合物402mgを無色結晶として得た。

融点: 121-123℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.85-1.05(2H, m), 1.1-1.9(11H, m), 2.60(2H, t, J=7.6Hz), 2.8-3.0(1H,

m), 2.85(3H, s), 3.03(1H, t, J=11.2Hz), 3.3-3.6(2H, m), 4.0-4.2(3H, m), 4.40(1H, t, J=11.9Hz), 4.5-4.7(1H, m), 6.80(1H, d, J=7.9Hz), 6.92(1H, d, J=7.9Hz), 7.1-7.2(2H, m)。

【0096】製造例10

トランス-2-[2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン塩酸塩

トランス-2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノール334.5mg、2-(2-クロロエチル)-1-メチルピロリジン塩酸塩450mgおよびカリウムt-ブトキシド540mgを用い、N,N-ジメチルアセトアミド8ml中で製造例4と同様に反応し、抽出し、カラムクロマトグラフィー(カラム:シリカゲル;溶出溶剤:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製して、無色油状物271mgを得た。これをジオキサン5mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液0.56mlを加えた後、減圧濃縮し無色固体を得た。これをエーテル中で粉碎し、濾取し、洗浄して、標記化合物208mgを得た。

融点: 87-89℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.9-1.95(11H, m), 1.95-2.6(8H, m), 2.5-2.9(1H, m), 2.68(3H, s), 3.29(3H, s), 3.3-3.5(2H, m), 3.85-4.0(2H, m), 4.2-4.3(1H, m), 6.8(1H, d, J=8.6Hz), 6.9(1H, t, J=7.3Hz), 7.1-7.2(2H, m)。

【0097】製造例11

シス-2-[2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン塩酸塩

シス-2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノール400mg、2-(2-クロロエチル)-1-メチルピロリジン塩酸塩471mgおよびカリウムt-ブトキシド575mgを用い、N,N-ジメチルアセトアミド20ml中で製造例4と同様に反応し、抽出し、カラムクロマトグラフィー(カラム:シリカゲル;溶出溶剤:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製した。カラムクロマトグラフィーにより、2つの分画に分離され、それぞれからピロリジン環の2位の不斉炭素による異性体A(324mg)とB(158mg)が無色油状物として得られた。異性体A320mgをジオキサン3mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液0.69mlを加え、減圧濃縮し、エーテルを用いて再結晶して、シス-2-[2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジンの異性体Aの塩酸塩206mgを得た。

融点: 89-92℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.8-1.9(9H, m), 2.0-2.25(4H, m), 2.25-2.45(2H, m), 2.45-2.7(4H, m), 2.8-3.0(1H, m), 2.87(3H, s), 3.05-3.2(1H, m), 3.3-3.5

(1H, m), 3.35(3H, s), 3.85-4.1(2H, m), 4.2-4.3(1H, m), 6.80(1H, d, J=7.9Hz), 6.90(1H, t, J=6.9Hz), 7.1-7.2(2H, m)。

異性体 B 152mg をジオキサン 3ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 0.33ml を加えて減圧濃縮し、これをエーテルで再結晶してシス-2-[2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジンの極性のより高い異性体 B の塩酸塩 107mg を無色粉末物として得た。

融点: 85-88℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.8-1.9(9H, m), 2.0-2.25(4H, m), 2.25-2.45(2H, m), 2.45-2.7(4H, m), 2.8-3.0(1H, m), 2.87(3H, s), 3.05-3.2(1H, m), 3.3-3.5(1H, m), 3.35(3H, s), 3.85-4.1(2H, m), 4.2-4.3(1H, m), 6.80(1H, d, J=7.9Hz), 6.90(1H, t, J=6.9Hz), 7.1-7.2(2H, m)。

【0098】製造例 12

シス-2-[2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシメチル]-4-メチルモルホリン塩酸塩

(12a) シス-4-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシメチル]モルホリン

シス-2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノール 441.7mg、4-tert-ブトキシカルボニル-2-p-トルエンスルホニルオキシメチルモルホリン 1050mg およびカリウム tert-ブトキシド 317mg を用い、N, N-ジメチルアセトアミド 20ml 中で製造例 4 と同様に反応し、抽出し、カラムクロマトグラフィー(カラム: シリカゲル; 溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、無色油状の標記化合物 800mg を得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.75-0.95(2H, m), 0.95-1.6(5H, m), 1.48(9H, s), 1.7-1.85(2H, m), 2.0-2.2(2H, m), 2.5-2.75(2H, m), 2.8-3.2(3H, m), 3.35(3H, s), 3.5-3.7(1H, m), 3.75-4.0(4H, m), 4.0-4.2(2H, m), 6.81(1H, d, J=8.6Hz), 6.89(1H, t, J=7.9Hz), 7.1-7.2(2H, m)。

(12b) シス-2-[2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシメチル]-4-メチルモルホリン塩酸塩

(12a) で得たシス-4-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(3-シクロヘキシル)エチル]フェノキシメチル]モルホリン 462mg、水素化アルミニウムトリチウム 121mg およびテトラヒドロフラン 25ml を用いて製造例 9 と同様に反応し、処理し、カラムクロマトグラフィー(カラム: シリカゲル; 溶出溶剤: 塩化メチレン/メタノール=6/1)で精製して、無色油状物 320mg を得た。これをジオキサン 3ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 0.67ml を加えて濃縮した。得られ

た油状物を酢酸エチル 10ml に溶解し、室温に静置すると結晶が析出した。これを濾取し、乾燥して、標記化合物 130mg を無色結晶として得た。

融点: 150-153℃。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.8-1.1(3H, m), 1.1-1.9(6H, m), 2.1-2.3(2H, m), 2.45-2.8(2H, m), 2.87(3H, s), 2.9-3.25(3H, m), 3.35(3H, s), 3.3-3.6(2H, m), 4.0-4.2(3H, m), 4.39(1H, t, J=12.5Hz), 4.5-4.65(1H, m), 6.80(1H, d, J=7.9Hz), 6.93(1H, t, J=7.6Hz), 7.1-7.2(2H, m)。

【0099】製造例 13

(S)-2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン塩酸塩

(13a) (S)-2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-エトキシカルボニルピロリジン

2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノール 133mg、(S)-1-エトキシカルボニル-2-(p-トルエンスルホニルオキシエチル)ピロリジン 244mg およびカリウム tert-ブトキシド 80mg を用い、N, N-ジメチルアセトアミド 10ml 中で製造例 4 と同様に反応し、抽出し、カラムクロマトグラフィー(カラム: シリカゲル; 溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製して、標記化合物 181mg を無色油状物として得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.8-1.05(2H, m), 1.1-1.4(7H, m), 1.4-1.55(2H, m), 1.55-2.1(10H, m), 2.1-2.4(1H, m), 2.55-2.7(2H, m), 3.3-3.6(2H, m), 3.9-4.2(3H, m), 4.12(2H, q, J=7.3Hz), 6.75-6.95(2H, m), 7.1-7.2(2H, m)。

(13b) (S)-2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン塩酸塩

(13a) で得た (S)-2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-エトキシカルボニルピロリジン 181mg をテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、水素化アルミニウムトリチウム 55.3mg のテトラヒドロフラン 5ml 懸濁液に室温で滴下し、1 時間加熱還流した。冷却し、製造例 9 と同様に後処理した後、カラムクロマトグラフィー(カラム: シリカゲル; 溶出溶剤: 塩化メチレン/メタノール=6/1)で精製し、油状物 137mg を得た。これをジオキサン 4ml に溶解して、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 0.33ml を加えて減圧濃縮した。得られた油状物を少量の酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを加え、にごりの出る直前に止めて、静置すると結晶が析出した。これを濾取し、乾燥して、標記化合物 106mg を無色結晶として得た。

融点: 103-105℃。

[α]_D²⁰ = -18.4° (C=1.29, メタノール)。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.8-1.05(2H, m), 1.05-1.4(4H, m), 1.4-1.5(2H, m), 1.5-1.9(5H, m), 1.95-2.2(2H, m), 2.2-2.45(2H, m), 2.45-2.7(4H, m), 2.75-2.95(1H, m), 2.85(3H, s), 3.3-3.55(1H, m), 3.85-4.1(2H, m), 4.2-4.3(1H, m), 6.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.91(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.1-7.2(2H, m)。

【0100】製造例14

(R)-2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン塩酸塩

(14a) (R)-2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-エトキシカルボニルピロリジン

2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノール340mg, (R)-1-エトキシカルボニル-2-(2-p-トルエンスルホニルオキシエチル)ピロリジン625mgおよびカリウムt-ブトキシド205mgを用い、N, N-ジメチルアセトアミド15ml中で製造例4と同様に反応し、抽出し、カラムクロマトグラフィー(カラム: シリカゲル; 溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製して、標記化合物591mgを無色油状物として得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.8-1.05(2H, m), 1.05-1.4(7H, m), 1.4-1.55(2H, m), 1.55-2.1(10H, m), 2.1-2.4(1H, m), 2.55-2.7(2H, m), 3.3-3.6(2H, m), 3.9-4.2(3H, m), 4.12(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.75-6.95(2H, m), 7.1-7.2(2H, m)。

(14b) (R)-2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-メチルピロリジン塩酸塩

(14a)で得た(R)-2-[2-[2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノキシ]エチル]-1-エトキシカルボニルピロリジン570mg、水素化アルミニウム174mgおよびテトラヒドロフラン20mlを用い、製造例(13b)と同様に反応し、処理し、カラムクロマトグラフィー(カラム: シリカゲル; 溶出溶剤: 塩化メチレン/メタノール=6/1)で精製して、油状物476mgを得た。これを製造例(13b)と同様にジオキサン中で、4規定塩化水素-ジオキサン溶液0.87mlを用い塩酸塩とした後、減圧濃縮して得た油状物を酢酸エチルに溶解した。室温に静置すると結晶が析出したので、これを濾取し、乾燥して標記化合物を無色結晶として290mg得た。

融点: 133-136℃。

$[\alpha]_D^{25} = +18.8^\circ$ (C=1.08, メタノール)。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.8-1.05(2H, m), 1.05-1.4(4H, m), 1.4-1.5(2H, m), 1.5-1.9(5H, m), 1.95-2.2(2H, m), 2.2-2.45(2H, m), 2.45-2.7(4H, m), 2.75-2.95(1H, m), 2.85(3H, s), 3.3-3.55(1H, m), 3.85-4.1(2H, m), 4.2-4.3(1H, m), 6.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.91(1H,

t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.1-7.2(2H, m)。

【0101】参考例1

2-ベンジルオキシベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド

サリチルアルコール152gをN, N-ジメチルホルムアミド600mlに溶解し、カリウムt-ブトキシド151gを氷冷撹拌下に加えた。室温で30分撹拌した後、反応混合物中にベンジルプロミド160mlを滴下し、30-40℃で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分液し、さらに抽出液を食塩水で2回洗浄した後、脱水し、減圧濃縮した。得られた油状物をヘキサン-酢酸エチル(5:1)でシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し2-ベンジルオキシベンジルアルコール228.5g(収率87%)を無色油状物として得た。これをテトラヒドロフラン500mlに溶解し、氷冷下に塩化チオニル85mlを滴下後、一夜室温に静置し、減圧濃縮して暗色の油状物を得た。これをトルエンに溶解しカラムクロマトグラフィー用シリカゲル上で濾過し、脱色し、濾液を減圧濃縮して黄色を帯びた油状物として2-ベンジルオキシベンジルクロリドを得た。これを、さらに精製することなくトルエン500mlに溶解し、トリフェニルホスフィン420gを加えて3時間加熱還流すると、次第に白色不溶物が生じてきた。反応液を冷却した後、生じた沈殿を濾取し、洗浄し、乾燥して標記化合物539.9g(収率96%)を無色固体として得た。

NMR スペクトル(60MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.46(2H, s), 5.28(2H, d, $J=14\text{Hz}$), 6.5-8.0(24H, m)。

【0102】参考例2

2-(3-メチルブチル)フェノール

イソブチルアルデヒド0.75gおよび2-ベンジルオキシベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド3.43gをアセトニトリル100mlに加え、加熱撹拌下に1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)1.52gを滴下した。これを、さらに同温度で8時間撹拌し、溶媒を減圧除去して、残渣に酢酸エチルと水を加え、振り混ぜ、有機層を分離した。有機層を脱水した後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理(溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=19/1)し、油状物1.43gを得た。これをエタノール100ml中、5%パラジウム-炭素触媒存在下に常温、常圧(水素圧)で6時間水添した。触媒を濾去した後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー処理(溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=9/1)し、標記の化合物0.85gを無色油状物として得た。

NMR スペクトル(60MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.94(6H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.0-1.8(3H, m), 2.4-2.8(2H, m), 4.71(1H, s, フェノール性水酸基), 6.6-7.3(4H, m)。

【0103】参考例3

2-(4-メチルペンチル)フェノール

イソバレルアルデヒド1.72g、2-ベンジルオキシベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド9.9gをアセトニトリル50ml中で1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデサ-7-エン3.04gを用いて参考例2と同様に反応し、後処理し、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝19／1）で精製し、油状物4.92gを得た。これをエタノール100ml中で、参考例2と同様に水添した後、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製して、標記化合物2.79gを無色油状物として得た。

NMR スペクトル(60MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.86(6H, d, J=6Hz), 1.0-2.0(5H, m), 2.60(2H, t, J=7.5Hz), 4.68(1H, s, フェノール性水酸基), 6.65-7.3(4H, m)。

【0104】参考例4

2-ヘプチルフェノール

ヘキサナール3g、2-ベンジルオキシベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド15gをアセトニトリル100ml中で、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデサ-7-エン4.58gを用いて参考例2と同様に反応し、処理し、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝19／1）で精製し、油状物7.58gを得た。これをエタノール100ml中で参考例2と同様に水添し、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製して、標記化合物3.75gを無色油状物として得た。

NMR スペクトル(60MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.89(3H, t, J=7Hz), 1-2.0(10H, m), 2.61(2H, t, J=7.5Hz), 4.73(1H, s, フェノール性水酸基), 6.65-7.3(4H, m)。

【0105】参考例5

2-(2-シクロペンチルエチル)フェノール

(5a) 2-(2-ベンジルオキシフェニル)-1-シクロペンチルエチルクロリド

マグネシムの薄片1.62gをテトラヒドロフラン50mlに加え、加熱攪拌下にプロモシクロペンタン9.95gを滴下し、さらに30分加熱還流して暗色の溶液を得た。冷却後、この溶液を2-ベンジルオキシフェニルアセトアルデヒド7.54gのテトラヒドロフラン70ml溶液に氷冷下に滴下し、次いで室温で30分攪拌した。再び氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下し、分離した有機溶媒層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー処理（溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）して、2-(2-ベンジルオキシフェニル)-1-シクロペンチルエタノール4.0gを無色液体として得た。このうち2.69gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、氷冷攪拌下に塩化チオニル1.3gを加え、次いでトリエチルアミン1.1gを滴下した。反応液を室温とした後、一夜静置し、次いで減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルと水を加え、振り混ぜ、有機層を分離し、脱

水して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝40／1）で精製して、標記化合物2.13gを無色油状物として得た。

(5b) 2-(2-シクロペンチルエチル)フェノール

(5a) で得た2-(2-ベンジルオキシフェニル)-1-シクロペンチルエチルクロリド2.13gをベンゼン20mlに溶解し、トリブチルチンヒドリド2gおよび2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル少量を加え、60℃で3時間加熱攪拌した。反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝20／1）で精製し、油状物1.2gを得た。これをエタノール20mlに溶解し、5%パラジウム-炭素触媒100mgを用い、常圧（水素圧）、60℃で8時間還元した。触媒を濾去し、溶媒を留去し、乾燥して、標記化合物476mgを無色油状物として得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.1-1.3(2H, m), 1.4-2.0(9H, m), 2.61(2H, t, J=7.9Hz), 4.69(1H, s, フェノール性水酸基), 6.76(1H, d, J=7.9Hz), 6.86(1H, t, J=7.6Hz), 7.05-7.2(2H, m)。

【0106】参考例6

2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノール

(6a) 2-(2-ベンジルオキシフェニル)-1-シクロヘキシルエチルクロリド

マグネシウムの薄片4.33gをテトラヒドロフラン350mlに加え、これに2-ベンジルオキシベンジルクロリド41.5gを加えて、2時間加熱還流した。これを冷却し、シクロヘキサノールカルボキシアリデヒド10gのテトラヒドロフラン50ml溶液を氷冷下に滴下し、さらに氷冷下で3時間攪拌した。これを参考例(5a)と同様に処理し、残渣をカラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製して、2-(2-ベンジルオキシフェニル)-1-シクロヘキシルエタノール17.9gを無色油状物として得た。このうち8.1gをテトラヒドロフラン200mlに溶解し、塩化チオニル3.89gおよびトリエチルアミン3.17gを用いて参考例(5b)と同様に反応し、処理し、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝40／1）で精製して、標記化合物5.93gを無色油状物として得た。

(6b) 2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノール

(6a) で得た2-(2-ベンジルオキシフェニル)-1-シクロヘキシルエチルクロリド5.6gをトルエン60mlに溶解し、トリブチルチンヒドリド5.95gおよび2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル140mgを加えて、1時間加熱還流した。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝40／1）で精製して、無色の油状物4.51gを得た。これをエタノール50ml中、

63

5%パラジウム-炭素450mgを触媒として用いて、1気圧の水素圧下、60℃で4時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー処理（溶出溶剤：ヘキサン/酢酸エチル=10/1）して、標記化合物2.92gを無色固体として得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.85-1.9(13H, m), 2.61(2H, t, J=7.9Hz), 4.74(1H, s, フェノール性水酸基), 6.75(1H, d, J=7.9Hz), 6.86(1H, t, J=7.9Hz), 7.0-7.2(2H, m)。

【0107】参考例7

2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノール

参考例(6a)と同様にして得た2-(2-ベンジルオキシ)-1-シクロヘキシルエチルクロリド1.33gをエタノール30ml中、5%パラジウム-炭素100mgを用い、1気圧の水素圧下、60℃で5時間攪拌すると2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノールと2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノールの混合物が得られた。これをシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー処理（溶出溶剤：ヘキサン/酢酸エチル=20/1）して、2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノール245mgおよび2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノール447mgをそれぞれ無色固体として得た。

2-(2-クロロ-2-シクロヘキシルエチル)フェノールのNMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.0-2.0(11H, m), 2.95(1H, dd, J=9.2および13.9Hz), 3.16(1H, dd, J=4.0および13.9Hz), 4.1-4.2(1H, m), 5.01(1H, s, フェノール性水酸基), 6.78(1H, d, J=8.6Hz), 6.90(1H, d, J=7.3Hz), 7.1-7.2(2H, m)。

2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノールのNMR スペクトル(270MHz, CDCl₃)は、参考例(6b)のものと一致した。

【0108】参考例8

トランス-2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノール

(8a) トランス-2-ベンジルオキシフェニル-1-(3-メトキシシクロヘキシル)エチルクロリド

2-ベンジルオキシベンジルクロリド3.81g、マグネシウム398mg、トランス-3-メトキシシクロヘキサンカルボキシアリデヒド2gおよびテトラヒドロフラン100mlを用い参考例(5a)と同様に反応し、処理し、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製して、油状物2.31gを得た。これを参考例(5a)と同様にしてテトラヒドロフラン60ml中、塩化チオニル1.09gおよびトリエチルアミン0.94gを用いてクロル化し、抽出し、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン/酢酸エチル=10/1）で精製し

64

て、標記化合物1.50gを油状物として得た。

(8b) トランス-2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノール

参考例(8a)で得たトランス-2-ベンジルオキシフェニル-1-(3-メトキシシクロヘキシル)エチルクロリド1.14gを参考例(5b)と同様にして、トリブチルチンヒドリド1.6gと2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル70mgを用い、トルエン20ml中で加熱し、生成物をカラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン/酢酸エチル=8/1）で精製して、無色油状物1gを得た。このうち、510mgをエタノール20ml中、5%パラジウム-炭素を触媒として用い、1気圧の水素圧下、60℃で3時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮して、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製して、標記化合物351mgを無色油状物として得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.9-2.0(11H, m), 2.55-2.7(2H, m), 3.31(3H, s), 3.45-3.6(1H, m), 4.88(1H, s, フェノール性水酸基), 6.75(1H, d, J=7.9Hz), 6.86(1H, t, J=7.3Hz), 7.0-7.2(2H, m)。

【0109】参考例9

シス-2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノール

(9a) シス-2-ベンジルオキシフェニル-1-(3-メトキシシクロヘキシル)エチルクロリド

2-ベンジルオキシベンジルクロリド16.5g、シス-3-メトキシシクロヘキサンカルボキシアリデヒド5.19g、マグネシウム1.73gおよびテトラヒドロフラン250mlを用い参考例(5a)と同様に反応し、処理し、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン/酢酸エチル=10/1）で精製し、油状物7.19gを得た。このうち、7.03gをテトラヒドロフラン50ml中、塩化チオニル6.18gおよびトリエチルアミン3.19gを用いて参考例(5a)と同様に反応し、処理し、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン/酢酸エチル=10/1）で精製して、標記化合物2.41gを得た。

(9b) シス-2-[2-(3-メトキシシクロヘキシル)エチル]フェノール参考例(9a)で得たシス-2-ベンジルオキシフェニル-1-(3-メトキシシクロヘキシル)エチルクロリド2.41gをトルエン30ml中でトリブチルチンヒドリド2.35gおよび2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル110mgを用いて参考例(5b)と同様に反応し、処理し、カラムクロマトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン/酢酸エチル=8/1）で精製して、無色油状物1.3gを得た。これをエタノール25ml中、5%パラジウム-炭素を触媒として用い、1気圧の水素圧下、55℃で4時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、カラムクロ

65

66

マトグラフィー（カラム：シリカゲル；溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製して、標記化合物0.91 g を無色油状物として得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.8-1.0(2H, m), 1.0-1.45(4H, m), 1.5-1.65(1H, m), 1.7-1.8(2H, m), 2. *

* 0-2.2(2H, m), 2.6-2.7(2H, m), 3.05-3.2(1H, m), 3.37(1H, s), 4.98(1H, s, フェノール性水酸基), 6.75(1H, d, J=7.9Hz), 6.86(1H, t, J=7.3Hz), 7.0-7.2(2H, m)。

【0110】製剤例1

カプセル剤

製造例5の化合物	20.0 mg
乳糖	158.7
トウモロコシデンプン	70.0
ステアリン酸マグネシウム	1.3
	250 mg

上記処方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通し ※入れ、カプセル剤とする。

た後、この粉末を250mgの3号ゼラチンカプセルに※ 【0111】製剤例2

錠剤

製造例5の化合物	20.0 mg
乳糖	154.0
トウモロコシデンプン	25.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
	200 mg

上記処方の粉末を混合し、打錠機により打錠して、1錠 20★できる。

200mgの錠剤とする。 【0113】製剤例3

【0112】この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことが★

カプセル剤

製造例3の化合物	20.0 mg
乳糖	158.7
トウモロコシデンプン	70.0
ステアリン酸マグネシウム	1.3
	250 mg

上記処方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通し 入れ、カプセル剤とする。

た後、この粉末を250mgの3号ゼラチンカプセルに 30

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
// C 0 7 D 207/08				
207/12				
211/22				
211/46				
265/30				
295/08	A			
	Z			

(72)発明者 伊藤 福美
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 小池 博之
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

ANTITHROMBOTIC AGENT CONTAINING ALKYL-PHENOXYALKYLAMINE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

Patent number: JP7179337
Publication date: 1995-07-18
Inventor: FUJIMOTO KOICHI; TANAKA NAOKI; ASAI FUMITOSHI; ITO FUKUMI; KOIKE HIROYUKI
Applicant: SANKYO CO
Classification:
- international: C07D295/08; A61K31/135; A61K31/40; A61K31/445; A61K31/4465; A61K31/451; A61K31/495; A61K31/535; A61K31/5375; A61P7/02; A61P9/10; A61P9/14; A61P43/00; C07D207/08; C07D207/12; C07D211/22; C07D211/46; C07D265/30; C07D207/08; C07D207/12; C07D211/22; C07D211/46; C07D265/30; C07D295/08; C07D295/00; A61K31/135; A61K31/40; A61K31/445; A61K31/4465; A61K31/451; A61K31/495; A61K31/535; A61K31/5375; A61P7/00; A61P9/00; A61P43/00; C07D207/00; C07D211/00; C07D265/00; C07D207/00; C07D211/00; C07D265/00; C07D295/00; (IPC1-7): C07D207/08; C07D207/12; C07D211/22; C07D211/46; C07D265/30; C07D295/08; A61K31/135; A61K31/40; A61K31/445; A61K31/495; A61K31/535
- european:
Application number: JP19940233064 19940928
Priority number(s): JP19930242463 19930929

Report a data error here

Abstract of JP7179337

PURPOSE: To obtain an agent for treating and preventing circulatory diseases, containing an alkyl-phenoxyalkylamine derivative having strong and selective serotonin 2 receptor antagonism as an active ingredient. **CONSTITUTION:** This antithrombotic agent contains a compound of the formula {R<1> is a 1-12C alkyl or A-R<3> (R<3> is a substitutable 3-7C cycloalkyl; A is a substitutable 2-6C alkylene); R<2> is B-NR<4>R<5> [R<4> and R<5> each is H, a substitutable 1-4C alkyl or they form a 3-6 membered cyclic heterocyclyl containing N, O or S together with binding N; B is a 2-5C alkylene, CH2CH(OR<6>)CH2 (R<6> is H, a 1-5C alkanoyl, a 6-10C arylacyl, etc.)], D-R<7> (R<7> is a 5-6 membered cyclic saturated heterocycle; D is a single bond or a 1-4C alkylene)} or its pharmacologically permissible salt, e.g. N,N-methyl-3-[2-(4-methylpentyl) phenoxy]propylamine as an active ingredient.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide